

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kymgiah διασπορά κυττάρων  $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$  προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

### 2.1 Γενική περιγραφή

Το Kymgiah είναι μία ανοσοκυτταρική θεραπεία, η οποία περιέχει tisagenlecleucel, *ex vivo* γενετικά τροποποιημένα αυτόλογα T κύτταρα χρησιμοποιώντας έναν λεντικό φορέα που κωδικοποιεί έναν χμιαϊκό αντι-CD19 αντιγονικό υποδοχέα.

### 2.2 Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Κάθε σάκος έγχυσης από συμπολυμερές αιθυλενίου-οξικού βινυλίου (EVA) του Kymgiah περιέχει διασπορά κυττάρων tisagenlecleucel σε εξαρτώμενη από την παρτίδα συγκέντρωση αυτόλογων T-κυττάρων, τα οποία έχουν τροποποιηθεί γενετικά ώστε να εκφράζουν τον χμιαϊκό αντι-CD19 αντιγονικό υποδοχέα (βιώσιμα CAR-θετικά T κύτταρα) (βλ. παράγραφο 4.2).

Η συγκέντρωση των βιώσιμων CAR-θετικών T κυττάρων εξαρτάται από τη ένδειξη και το σωματικό βάρος (για οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία B-κυττάρων [ΟΛΛ]). Η κυτταρική σύνθεση και ο τελικός αριθμός κυττάρων παρουσιάζει διακύμανση μεταξύ των ειδικών για κάθε ασθενή παρτίδων. Επιπλέον των T κυττάρων, NK κύτταρα μπορεί να είναι παρόντα. Οι ποσοτικές πληροφορίες που αφορούν τα βιώσιμα CAR-θετικά T κύτταρα και τον συνολικό αριθμό κυττάρων στο προϊόν παρουσιάζονται στην επισήμανση της κάθε ειδικής για τον ασθενή παρτίδας που συνοδεύει το Kymgiah.

1-3 σάκοι έγχυσης που περιέχουν συνολικά  $1,2 \times 10^6$  έως  $6 \times 10^8$  βιώσιμα CAR-θετικά T κύτταρα.

### Έκδοχο με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 2,43 mg νατρίου/mL και 24,3 mg έως 121,5 mg νατρίου ανά δόση.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διασπορά προς έγχυση.

Αχρωμη έως ελαφρώς κίτρινη διασπορά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Kymgiah ενδείκνυται για τη θεραπεία:

- Παιδιατρικών και νεαρών ενήλικων ασθενών ηλικίας έως 25 ετών με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία Β-κυττάρων (ΟΛΛ) η οποία είναι ανθεκτική, σε υποτροπή μετά τη μεταμόσχευση ή σε δεύτερη ή μεταγενέστερη υποτροπή.
- Ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό διάχυτο από μεγάλα Β-κύτταρα λέμφωμα (DLBCL), μετά από δύο ή περισσότερες γραμμές συστηματικής θεραπείας.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η ενδοφλέβια έγχυση του Kymgiah πρέπει να χορηγείται σε ένα διαπιστευμένο θεραπευτικό κέντρο. Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά υπό τις οδηγίες και την επίβλεψη ενός επαγγελματία υγείας με εμπειρία στην αντιμετώπιση των αιματολογικών κακοηθειών εκπαιδευμένο για τη χορήγηση και τον χειρισμό ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με Kymgiah. Τουλάχιστον τέσσερις δόσεις τοσιλιζουμάμπης και εξοπλισμός έκτακτης ανάγκης θα πρέπει να είναι διαθέσιμα πριν από την έγχυση ώστε να χρησιμοποιηθούν σε περίπτωση που παρουσιαστεί σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών.

Το Kymgiah προορίζεται αποκλειστικά για αυτόλογη χρήση (βλ. παράγραφο 4.4). Η παρασκευή και η απελευθέρωση του Kymgiah παίρνει συνήθως περίπου 3-4 εβδομάδες.

#### Δοσολογία

##### Δοσολογία σε παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με ΟΛΛ Β-κυττάρων:

- Για ασθενείς 50 kg και κάτω: 0,2 έως 5 x 10<sup>6</sup> βιώσιμα CAR-θετικά Τ κύτταρα/kg σωματικού βάρους.
- Για ασθενείς άνω των 50 kg: 0,1 έως 2,5 x 10<sup>8</sup> βιώσιμα CAR-θετικά Τ κύτταρα (δεν βασίζεται στο σωματικό βάρος).

##### Δοσολογία σε ενήλικες ασθενείς με διάχυτο από μεγάλα Β-κύτταρα λέμφωμα (DLBCL):

- 0,6 έως 6,0 x 10<sup>8</sup> βιώσιμα CAR-θετικά Τ κύτταρα (δεν βασίζεται στο σωματικό βάρος).

#### Προπαρασκευαστικό σχήμα πριν από τη θεραπεία (χημειοθεραπεία εξάλειψης λεμφοκυττάρων)

Η χορήγηση χημειοθεραπείας εξάλειψης λεμφοκυττάρων συνιστάται πριν από την έγχυση του Kymgiah εκτός εάν ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) εντός ενός διαστήματος μίας εβδομάδας πριν από την έγχυση του Kymgiah είναι  $\leq 1.000$  κύτταρα/ $\mu\text{L}$ .

Η έγχυση του Kymgiah συνιστάται 2 έως 14 ημέρες μετά από την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας εξάλειψης λεμφοκυττάρων. Η διαθεσιμότητα του Kymgiah πρέπει να επιβεβαιώνεται πριν την έναρξη του χημειοθεραπευτικού σχήματος εξάλειψης λεμφοκυττάρων. Εάν υπάρχει καθυστέρηση μεγαλύτερη των 4 εβδομάδων μεταξύ της ολοκλήρωσης της χημειοθεραπείας εξάλειψης λεμφοκυττάρων και της έγχυσης και ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων είναι  $>1.000$  κύτταρα/ $\mu\text{L}$ , τότε ο ασθενής θα πρέπει να επαναλάβει τη χημειοθεραπεία εξάλειψης λεμφοκυττάρων πριν από τη λήψη του Kymgiah.

#### ΟΛΛ Β-κυττάρων

Το συνιστώμενο σχήμα χημειοθεραπείας εξάλειψης λεμφοκυττάρων είναι:

- Φλουδαραβίνη (30 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως ημερησίως για 4 ημέρες) και κυκλοφωσφαμίδη (500 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως ημερησίως για 2 ημέρες ξεκινώντας με την πρώτη δόση της φλουδαραβίνης).

Εάν ο ασθενής παρουσίασε προηγουμένως αιμορραγική κυστίτιδα Βαθμού 4 με την κυκλοφωσφαμίδη, ή επέδειξε χημειοανθεκτικότητα σε σχήμα που περιέχει κυκλοφωσφαμίδη και το οποίο χορηγήθηκε λίγο πριν τη χημειοθεραπεία εξάλειψης λεμφοκυττάρων, τότε θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν τα ακόλουθα:

- Κυταραβίνη (500 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως ημερησίως για 2 ημέρες) και ετοποσίδη (150 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως ημερησίως για 3 ημέρες ξεκινώντας με την πρώτη δόση της κυταραβίνης).

#### DLBCL

Το συνιστώμενο σχήμα για τη χημειοθεραπεία εξάλειψης λεμφοκυττάρων είναι:

- Φλουδαραβίνη (25 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως ημερησίως για 3 ημέρες) και κυκλοφωσφαμίδη (250 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως ημερησίως για 3 ημέρες ξεκινώντας με την πρώτη δόση της φλουδαραβίνης).

Εάν ο ασθενής παρουσίασε προηγουμένως αιμορραγική κυστίτιδα Βαθμού 4 με την κυκλοφωσφαμίδη, ή επιδείξει χημειοανθεκτικότητα σε σχήμα που περιέχει κυκλοφωσφαμίδη και το οποίο χορηγήθηκε λίγο πριν τη χημειοθεραπεία εξάλειψης λεμφοκυττάρων, τότε θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν τα ακόλουθα:

- Βενδαμουστίνη (90 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως ημερησίως για 2 ημέρες).

Η χημειοθεραπεία εξάλειψης λεμφοκυττάρων μπορεί να παραληφθεί εάν ο αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων ενός ασθενούς είναι  $\leq 1,000$  cells/ $\mu$ L στο διάστημα μίας εβδομάδας πριν από την έγχυση του Kymriah.

#### Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή

Για την ελαχιστοποίηση των πιθανών οξέων αντιδράσεων στην έγχυση, συνιστάται οι ασθενείς να λάβουν προκαταρκτική θεραπευτική αγωγή με παρακεταμόλη και διφαινυδραμίνη ή άλλο H1 αντισταμινικό εντός περίπου 30 έως 60 λεπτών πριν από την έγχυση του Kymriah. Τα κορτικοστεροειδή δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε κανένα χρονικό σημείο, εκτός από την περίπτωση απειλητικής για τη ζωή έκτακτης ανάγκης (βλ. παράγραφο 4.4)

#### Κλινική αξιολόγηση πριν από την έγχυση

Η θεραπεία με Kymriah θα πρέπει να καθυστερεί σε μερικές ομάδες ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Παρακολούθηση μετά την έγχυση

- Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται καθημερινά για τις πρώτες 10 ημέρες μετά την έγχυση για σημεία και συμπτώματα πιθανού συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, νευρολογικών συμβάντων και άλλων τοξικοτήτων. Οι ιατροί θα πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο νοσηλείας για τις πρώτες 10 ημέρες μετά την έγχυση ή με τα πρώτα σημεία/συμπτώματα συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών ή/και νευρολογικών συμβάντων.
- Μετά τις πρώτες 10 ημέρες μετά την έγχυση, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την κρίση του ιατρού.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες ώστε να παραμένουν κοντά στο πιστοποιημένο κέντρο θεραπείας για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την έγχυση.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Παιδιατρικός πληθυσμός

*ΟΛΛ Β-κυττάρων:* Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 ετών.

*DLBCL:* Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Kymriah σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Ηλικιωμένοι

*ΟΛΑ Β-κυττάρων*: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Kymgiah στον πληθυσμό αυτό δεν έχει τεκμηριωθεί.

*DLBCL*: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς άνω των 65 ετών.

### Ασθενείς οροθετικοί σε ιό της ηπατίτιδας Β (HBV), ιό της ηπατίτιδας C (HCV), ή ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)

Δεν υπάρχει εμπειρία με την παραγωγή του Kymgiah για ασθενείς με θετική δοκιμασία για ενεργό HBV, HCV ή HIV. Για το λόγο αυτό υλικό λευκαφαίρεσης από αυτούς τους ασθενείς δεν θα γίνεται δεκτό για παραγωγή Kymgiah.

### Τρόπος χορήγησης

Το Kymgiah προορίζεται μόνο για ενδοφλέβια χρήση.

### Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από το χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένα ανθρώπινα κύτταρα αίματος. Συνεπώς οι επαγγελματίες υγείας που χειρίζονται το Kymgiah θα πρέπει να λαμβάνουν τις κατάλληλες προφυλάξεις (να φορούν γάντια και γυαλιά) για την αποφυγή πιθανής μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων.

### Προετοιμασία για την έγχυση

Πριν από την έγχυση του Kymgiah, πρέπει να επιβεβαιωθεί ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στις βασικές και μοναδικές για τον ασθενή πληροφορίες που αναγράφονται στον(ους) σάκο(ους) έγχυσης.

Ο χρόνος απόψυξης του Kymgiah και η έγχυση θα πρέπει να συντονίζονται. Παρακαλούμε ανατρέξτε στη παράγραφο 6.6 για λεπτομέρειες σχετικά με την επιθεώρηση και την απόψυξη του σάκου έγχυσης. Ο χρόνος έναρξης της έγχυσης θα πρέπει να επιβεβαιώνεται εκ των προτέρων, και ο χρόνος έναρξης θα πρέπει να προσαρμόζεται ως προς την απόψυξη ώστε το Kymgiah να είναι διαθέσιμο προς έγχυση όταν ο λήπτης είναι έτοιμος. Μόλις το Kymgiah έχει αποψυχθεί και βρίσκεται σε θερμοκρασία δωματίου (20°C-25°C), θα πρέπει να εγχέεται εντός 30 λεπτών προκειμένου να διατηρηθεί η μέγιστη βιωσιμότητα του προϊόντος, συμπεριλαμβανομένης τυχόν προσωρινής διακοπής κατά τη διάρκεια της έγχυσης.

### Χορήγηση

Το Kymgiah θα πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση μέσω γραμμής ενδοφλέβιας χορήγησης που δεν περιέχει λάτεξ, χωρίς φίλτρο λευκαφαίρεσης, σε περίπου στα 10 έως 20 mL ανά λεπτό με ροή βαρύτητας. Θα πρέπει να εγχέεται όλο το περιεχόμενο του(των) σάκου(ων) έγχυσης. Για την προετοιμασία της ενδοφλέβιας πρόσβασης πριν από την έγχυση και για την έκπλυση της μετά την έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0.9%). Όταν έχει εγχυθεί ολόκληρος ο όγκος του Kymgiah, θα πρέπει να γίνει έκπλυση σάκου έγχυσης με 10 έως 30 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0.9%) με οπίσθια πλήρωση για να διασφαλιστεί η έγχυση όσο το δυνατό περισσότερων κυττάρων στον ασθενή.

Για ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης βλ. παράγραφο 6.6.

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Οι αντενδείξεις της χημειοθεραπείας εξάλειψης λεμφοκυττάρων πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Λόγοι καθυστέρησης της θεραπείας

Λόγω των κινδύνων που συνδέονται με τη θεραπεία με Kymgiah η έγχυση θα πρέπει να καθυστερεί εάν κάποιος ασθενής έχει οποιαδήποτε από τις παρακάτω παθήσεις.

- Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από προηγούμενες χημειοθεραπείες που δεν έχουν αποδράμει (ιδιαίτερα πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες, καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες ή υπόταση).
- Ενεργή μη ελεγχόμενη λοίμωξη.
- Ενεργή νόσος μοσχεύματος-έναντι του ξενιστή (GVHD).
- Σημαντική κλινική επιδείνωση του φορτίου της λευχαιμίας ή του λεμφώματος μετά από χημειοθεραπεία εξάλειψης λεμφοκυττάρων.

##### Δωρεά αίματος, οργάνων, ιστών και κυττάρων

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Kymgiah δεν θα πρέπει να γίνονται δότες αίματος, οργάνων, ιστών και κυττάρων για μεταμόσχευση.

##### Ενεργή λευχαιμία ή λέμφωμα του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ)

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σχετικά με τη χρήση του Kymgiah σε ασθενείς με ενεργή λευχαιμία του ΚΝΣ και ενεργό λέμφωμα του ΚΝΣ. Συνεπώς, η σχέση κινδύνου/οφέλους του Kymgiah δεν έχει θεμελιωθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς.

##### Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών

Μετά από την έγχυση του Kymgiah έχει παρατηρηθεί συχνά σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων ή απειλητικών για τη ζωή συμβάντων (βλ. παράγραφο 4.8). Σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις, η ανάπτυξη του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών παρατηρήθηκε μεταξύ 1 έως 10 ημερών (διάμεσος χρόνος έναρξης 3 ημέρες) μετά από την έγχυση του Kymgiah. Ο διάμεσος χρόνος έως την αποδρομή του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών ήταν 7 ημέρες.

Στα συμπτώματα του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών μπορεί να περιλαμβάνονται υψηλός πυρετός, ρίγη, μυαλγία, αρθραλγία, ναυτία, έμετος, διάρροια, έντονη εφίδρωση, εξάνθημα, ανορεξία, κόπωση, κεφαλαλγία, υπόταση, εγκεφαλοπάθεια, δύσπνοια, ταχύπνοια, και υποξία. Επιπλέον έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες ενέργειες συστήματος οργάνου, συμπεριλαμβανομένης της παροδικής καρδιακής ανεπάρκειας και της αρρυθμίας, της νεφρικής ανεπάρκειας, των αυξημένων επιπέδων ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), των αυξημένων επιπέδων αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) και των αυξημένων επιπέδων χολερυθρίνης. Σε ορισμένες περιπτώσεις, επί εδάφους συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών έχει αναφερθεί διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC), με χαμηλά επίπεδα ινωδογόνου, σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών (CLS), και αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση/σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων (HLH/MAS). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα αυτών των συμβάντων, συμπεριλαμβανομένου του πυρετού.

Παράγοντες κινδύνου για σοβαρό σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών σε παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με ΟΛΛ Β-κυττάρων είναι: υψηλό φορτίο όγκου πριν από την έγχυση, μη ελεγχόμενο ή επιταχυνόμενο φορτίο όγκου μετά την χημειοθεραπεία εξάλειψης λεμφοκυττάρων, ενεργός λοίμωξη και πρόωμη έναρξη πυρετού ή συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών μετά την έγχυση του Kymgiah. Παράγοντες κινδύνου για σοβαρό σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών σε ενήλικες ασθενείς με DLBCL δεν είναι γνωστοί.

Σε όλες τις ενδείξεις, θα πρέπει να παρέχεται η κατάλληλη προφυλακτική και θεραπευτική αγωγή για λοιμώξεις και να εξασφαλίζεται πλήρης αποδρομή τυχόν υφιστάμενων λοιμώξεων. Οι λοιμώξεις ενδέχεται επίσης να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών και μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο θανατηφόρου συμβάντος.

Αντιμετώπιση του σχετιζόμενου με το Kymgiah συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών

Το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών αντιμετωπίζεται αποκλειστικά με βάση την κλινική εικόνα και σύμφωνα με τον αλγόριθμο αντιμετώπισης του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS) που παρέχεται στον Πίνακα 1. Αντι-IL-6 θεραπεία, όπως είναι η τοσιλιζουμάμπη έχει χορηγηθεί για το σχετιζόμενο με το Kymgiah μέτριο ή σοβαρό σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών και τουλάχιστον τέσσερις δόσεις τοσιλιζουμάμπης θα πρέπει να υπάρχουν στο κέντρο και να διατίθενται για χορήγηση πριν από την έγχυση του Kymgiah. Τα κορτικοστεροειδή μπορούν να χορηγούνται σε περιπτώσεις απειλητικών για τη ζωή καταστάσεων έκτακτης ανάγκης. Το Tisagenlecleucel συνεχίζει να εκπύσσεται και να διατηρείται μετά τη χορήγηση τοσιλιζουμάμπης και κορτικοστεροειδών. Οι ασθενείς με ιατρικά σημαντική καρδιακή δυσλειτουργία πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τα πρότυπα της εντατικής και μέτρα όπως το ηχοκαρδιογράφημα να λαμβάνονται υπόψη. Οι ανταγωνιστές του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF) δεν συνιστώνται για την αντιμετώπιση του σχετιζόμενου με το Kymgiah συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών.

**Πίνακας 1 Αλγόριθμος αντιμετώπισης συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών**

<b>Βαρύτητα συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών</b>	<b>Αντιμετώπιση</b>
<b>Πρόδρομο σύνδρομο:</b> Χαμηλός πυρετός, κόπωση, ανορεξία	Παρατηρήστε αυτοπροσώπως. Να αποκλεισθεί η λοίμωξη. Αν ο ασθενείς είναι ουδετεροπενικός χορηγήστε αντιβιοτικά σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. Παρέχετε συμπτωματική υποστήριξη.
<b>Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών που απαιτεί ήπια παρέμβαση – ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω:</b> – Υψηλός πυρετός – Υποξία – Ήπια υπόταση	Χορηγήστε αντιπυρετικά, οξυγόνο, ενδοφλέβια υγρά ή/και χαμηλή δόση αγγειοσυσπαστικών σύμφωνα με τις ανάγκες.

<p><b>Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών που απαιτεί μέτρια έως επιθετική παρέμβαση – ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Αιμοδυναμική αστάθεια παρά την υποστήριξη με ενδοφλέβια υγρά και και αγγειοσυσπαστικά</li> <li>– Επιδυνούμενη ανανπνευστική δυσχέρεια, περιλαμβανομένων πνευμονικών διηθήσεων, αυξανόμενη απαίτηση για οξυγόνο περιλαμβανομένου υψηλής ροής οξυγόνου ή/και ανάγκης για μηχανικό αερισμό</li> <li>– Ταχεία κλινική επιδείνωση</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Χορηγείστε υψηλές δόσεις πολλαπλών αγγειοσυσπαστικών, οξυγόνο, μηχανικό αερισμό ή/και άλλη υποστηρικτική φροντίδα σύμφωνα με τις ανάγκες.</li> <li>• Χορηγείστε τοσιλιζουμάμπη. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ασθενείς με σωματικό βάρος λιγότερο από 30 kg: 12 mg/kg ενδοφλεβίως σε διάστημα μίας 1 ώρας</li> <li>- Ασθενείς με σωματικό βάρος <math>\geq 30</math> kg: 8 mg/kg ενδοφλεβίως σε διάστημα μίας 1 ώρας (μέγιστη δόση 800 mg)</li> </ul> </li> </ul> <p>Επανάληψη της τοσιλιζουμάμπης σύμφωνα με τις ανάγκες με ελάχιστο μεσοδιάστημα 8 ωρών εφόσον δεν υπάρχει κλινική βελτίωση.</p> <p>Αν δεν υπάρξει ανταπόκριση στη δεύτερη δόση τοσιλιζουμάμπης, να εξετάζεται η χορήγηση τρίτης δόσης τοσιλιζουμάμπης ή να αναζητηθούν εναλλακτικά μέτρα για την αντιμετώπιση του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών.</p> <p>Περιοριστήτε σε ένα μέγιστο σύνολο 4 δόσεων τοσιλιζουμάμπης.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Αν δεν παρουσιαστεί κλινική βελτίωση εντός 12 έως 18 ωρών από την πρώτη δόση τοσιλιζουμάμπης, η παρουσιαστεί επιδείνωση σε οποιαδήποτε στιγμή, χορηγήστε μεθυλπρεδνιζολόνη 2 mg/kg ως αρχική δόση, μετά 2 mg/kg ανά ημέρα έως ότου τα αγγειοσυσπαστικά και το οξυγόνο υψηλής ροής δεν χρειάζονται πλέον, έπειτα ελλατώστε σταδιακά.</li> </ul>
--	--

#### Νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Νευρολογικά συμβάματα, και συγκεκριμένα εγκεφαλοπάθεια κατάσταση σύγχυσης ή παραλήρημα παρουσιάζονται συχνά με το Kymgiah και μπορεί να είναι σοβαρά ή απειλητικά για τη ζωή (βλ. παράγραφο 4.8). Άλλες εκδηλώσεις περιλάμβαναν επιληπτικές κρίσεις, αφασία και διαταραχή ομιλίας. Η πλειοψηφία των νευρολογικών τοξικοτήτων σημειώθηκε εντός 8 εβδομάδων μετά από την έγχυση του Kymgiah και ήταν παροδικές. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη των νευρολογικών συμβαμάτων ήταν 7 ημέρες στην ΟΛΛ Β-κυττάρων και το DLBCL. Ο διάμεσος χρόνος έως τη αποδρομή ήταν 7 ημέρες για την ΟΛΛ Β-κυττάρων και 12 ημέρες για το DLBCL. Η εμφάνιση νευρολογικών συμβαμάτων μπορεί να συμβεί ταυτόχρονα με το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών να ακολουθήσει την αποδρομή του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών ή να παρουσιαστεί επί απουσίας συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για νευρολογικά συμβάντα. Σε περίπτωση νευρολογικών συμβάντων, οι ασθενείς θα πρέπει να υποβληθούν σε διαδικασία διάγνωσης και διαχείριση, ανάλογα με την υποκείμενη παθοφυσιολογία και σύμφωνα με το τοπικό πρότυπο φροντίδας.

#### Λοιμώξεις και εμπύρετη ουδετεροπενία

Οι ασθενείς με ενεργό, μη ελεγχόμενη λοίμωξη δεν θα πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με Kymgiah έως ότου υποχωρήσει η λοίμωξη. Πριν από την έγχυση του Kymgiah, η προφυλακτική αγωγή για την αντιμετώπιση της λοίμωξης θα πρέπει να ακολουθεί τις πρότυπες κατευθυντήριες οδηγίες βάσει του βαθμού της προηγούμενης ανοσοκαταστολής.



Σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των απειλητικών για τη ζωή ή των θανατηφόρων λοιμώξεων, σημειώθηκαν συχνά σε ασθενείς μετά από την έγχυση του Kymgiah (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης και να λαμβάνουν κατάλληλη θεραπεία. Ανάλογα με τις ανάγκες, θα πρέπει να χορηγούνται προφυλακτικά αντιβιοτικά και θα πρέπει να εφαρμόζονται εξετάσεις παρακολούθησης πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kymgiah. Οι λοιμώξεις είναι γνωστό ότι προκαλούν επιπλοκές στην πορεία και την αντιμετώπιση του ταυτόχρονου συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών.

Μετά από την έγχυση του Kymgiah παρατηρήθηκε συχνά σε ασθενείς εμπύρετη ουδετεροπενία (βλ. παράγραφο 4.8) και μπορεί να είναι ταυτόχρονη με το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών. Στη περίπτωση εμπύρετης ουδετεροπενίας, η λοίμωξη θα πρέπει να αξιολογείται και να αντιμετωπίζεται κατάλληλα με αντιβιοτικά ευρέως φάσματος, υγρά, και άλλη υποστηρικτική φροντίδα, όπως ενδείκνυται ιατρικά.

Σε ασθενείς οι οποίοι επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση μετά από τη θεραπεία με Kymgiah, τα προκύπτοντα χαμηλά επίπεδα ανοσοσφαιρίνης μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο λοιμώξεων. Θα πρέπει να δοθεί γρήγορα προσοχή για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης σύμφωνα με την ηλικία και τις πρότυπες εξειδικευμένες κατευθυντήριες οδηγίες.

#### Παρατεταμένες κυτταροπενίες

Οι ασθενείς μπορεί να συνεχίσουν να εμφανίζουν κυτταροπενίες για αρκετές εβδομάδες μετά από την έγχυση του Kymgiah και θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις πρότυπες κατευθυντήριες οδηγίες. Στην πλειονότητα των ασθενών που εμφάνισαν κυτταροπενίες κατά την ημέρα 28 μετά από τη θεραπεία με Kymgiah, οι κυτταροπενίες υποχώρησαν σε Βαθμού 2 ή χαμηλότερο βαθμό εντός τριών μηνών μετά από τη θεραπεία. Η παρατεταμένη ουδετεροπενία έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων. Οι παράγοντες μυελογενούς ανάπτυξης, ιδιαίτερα ο παράγοντας ανάπτυξης αποικιών μακροφάγων κοκκιοκυττάρων (GM-CSF), έχουν τη δυνατότητα να επιδεινώσουν τα συμπτώματα του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών και δεν συνιστώνται κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 εβδομάδων μετά από την έγχυση του Kymgiah ή μέχρι την υποχώρηση του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών.

#### Δευτερογενείς κακοήθειες

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Kymgiah μπορεί να αναπτύξουν δευτερογενείς κακοήθειες ή υποτροπή του καρκίνου τους. Θα πρέπει να παρακολουθούνται ισοβίως για δευτερογενείς κακοήθειες. Σε περίπτωση που παρουσιαστεί δευτερογενής κακοήθεια, θα πρέπει να επικοινωνήσετε με την εταιρεία για να λάβετε οδηγίες για τα δείγματα του ασθενούς που θα συλλεχθούν για έλεγχο.

#### Υπογαμμασφαιριναιμία

Η υπογαμμασφαιριναιμία και η αγαμμασφαιριναιμία μπορούν να σημειωθούν σε ασθενείς με πλήρη ύφεση μετά από έγχυση του Kymgiah. Τα επίπεδα της ανοσοσφαιρίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά από τη θεραπεία με Kymgiah. Σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα ανοσοσφαιρίνης θα πρέπει να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα όπως προφυλάξεις σε σχέση με τις λοιμώξεις, προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών, και θεραπεία υποκατάστασης ανοσοσφαιρίνης ανάλογα με την ηλικία και τις πρότυπες κατευθυντήριες οδηγίες.

#### Εμβόλια με ζώντες οργανισμούς

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια που περιέχουν ζώντα ιό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Kymgiah, ή μετά από αυτήν δεν έχει μελετηθεί. Ο εμβολιασμός με εμβόλια που περιέχουν ζώντα ιό δεν συνιστάται για τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας εξάλειψης λεμφοκυττάρων, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Kymgiah, και μέχρι την ανάκαμψη του ανοσοποιητικού συστήματος μετά από τη θεραπεία με το Kymgiah (βλ. παράγραφο 4.5).

### Σύνδρομο λύσης του όγκου (TLS)

Έχει παρατηρηθεί περιστασιακά σύνδρομο λύσης του όγκου (TLS), το οποίο μπορεί να είναι σοβαρό. Για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ανάπτυξης συνδρόμου λύσης του όγκου (TLS), οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος ή με υψηλό φορτίο όγκου θα πρέπει να λαμβάνουν αλλοπουρινόλη, ή εναλλακτική προφυλακτική αγωγή, πριν από την έγχυση του Kymgiah. Τα σημεία και συμπτώματα του συνδρόμου λύσης του όγκου (TLS) θα πρέπει να παρακολουθούνται και τα συμβάματα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις πρότυπες κατευθυντήριες οδηγίες.

### Ταυτόχρονη νόσος

Ασθενείς με ιστορικό ή ενεργή διαταραχή του ΚΝΣ ή ανεπαρκή, ηπατική, πνευμονική ή καρδιακή λειτουργία αποκλείστηκαν από τις μελέτες. Οι ασθενείς αυτοί είναι πιθανό να είναι περισσότερο ευάλωτοι στις συνέπειες των ανεπιθύμητων ενεργειών που περιγράφονται παρακάτω και να απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή.

### Προηγούμενη μεταμόσχευση μυελού των οστών

Δεν συνιστάται στους ασθενείς να λαμβάνουν το Kymgiah εντός 4 μηνών αφότου υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων (ΜΑΚ) εξαιτίας του πιθανού κινδύνου επιδείνωσης της νόσου μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (GVHD) λόγω του Kymgiah. Η λευκαφαίρεση για την παραγωγή του Kymgiah θα πρέπει να διεξάγεται τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά την αλλογενή ΜΑΚ.

### HBV επανενεργοποίηση

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που στοχεύουν τα Β κύτταρα, μπορεί να εμφανιστεί επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV), η οποία οδηγεί σε ορισμένες περιπτώσεις σε κεραυνοβόλο ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο.

Δεν υπάρχει επί του παρόντος εμπειρία με την παραγωγή του Kymgiah για ασθενείς με θετική δοκιμασία για HBV, HCV και HIV.

Ο έλεγχος για τους ιούς HBV, HCV και HIV πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες πριν από τη συλλογή των κυττάρων για παρασκευή.

### Προηγούμενη αγωγή με αντι-CD19 θεραπεία

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με το Kymgiah σε ασθενείς που έχουν εκτεθεί σε προηγούμενη CD19-κετευθυνόμενη θεραπεία. Το Kymgiah δεν συνιστάται αν ο ασθενής έχει υποτροπιάσει με CD19-αρνητική λευχαιμία μετά από προηγούμενη αντι-CD19 θεραπεία.

### Παρεμβολή στους ορολογικούς ελέγχους

Λόγω των περιορισμένων μικρών περιθωρίων για πανομοιότυπες γενετικές πληροφορίες μεταξύ του λεντικού φορέα που χρησιμοποιείται για τη δημιουργία του Kymgiah και του HIV, ορισμένες εμπορικές HIV δοκιμασίες εντοπισμού νουκλεϊκού οξέος HIV (NAT) μπορεί να δώσουν ψευδώς θετικό αποτέλεσμα.

### Περιεχόμενο σε νάτριο και κάλιο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 2,43 έως 121,5 mg νατρίου ανά δόση, που ισοδυναμεί με 1 έως 6% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν κάλιο, λιγότερο από 1 mmol (39 mg) ανά δόση, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο καλίου»

## Περιεχόμενο σε δεξτράνη 40 και διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO)

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 10 mg δεξτράνη 40 και 82,5 mg διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO) ανά mL. Κάθε ένα από αυτά τα έκδοχα είναι γνωστό ότι είναι πιθανό να προκαλέσει αναφυλακτική αντίδραση μετά από παρεντερική χορήγησή του. Οι ασθενείς που δεν έχουν προηγουμένως εκτεθεί σε δεξτράνη και DMSO θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τα πρώτα λεπτά της έγχυσης.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκου με το tisagenlecleucel. Η συγχορήγηση παραγόντων που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τη λειτουργία των T-κυττάρων δεν έχει επίσημα μελετηθεί. Η χορήγηση χαμηλών δόσεων στεροειδών σύμφωνα με τον αλγόριθμο αντιμετώπισης του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών δεν επηρεάζει την έκπτυξη και την διατήρηση των κυττάρων CAR-T. Η συγχορήγηση παραγόντων που είναι γνωστό ότι διεγείρουν την λειτουργία των T-κυττάρων δεν έχει διερευνηθεί και οι επιδράσεις δεν είναι γνωστές.

### Εμβόλια με ζώντες οργανισμούς

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια που περιέχουν ζώντα ιό κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με το Kymriah δε έχει μελετηθεί. Ο εμβολιασμός με εμβόλια που περιέχουν ζώντα ιό δεν συνιστάται για τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας εξάλειψης λεμφοκυττάρων, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Kymriah, και μέχρι την ανάκαμψη του ανοσοποιητικού συστήματος μετά τη θεραπεία με το Kymriah.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Η κατάσταση κύησης για τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία ικανότητα θα πρέπει να επιβεβαιώνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Kymriah.

Ανατρέξτε στις συνταγογραφικές πληροφορίες της χημειοθεραπείας εξάλειψης λεμφοκυττάρων για πληροφορίες σχετικά με την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία εξάλειψης λεμφοκυττάρων.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ώστε να γίνει σύσταση σχετικά με την διάρκεια της αντισύλληψης μετά τη θεραπεία με Kymriah.

#### Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Kymriah σε έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα με το Kymriah για την αξιολόγηση της δυνατότητας πρόκλησης εμβρυϊκής βλάβης όταν αυτό χορηγείται σε έγκυες γυναίκες (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν είναι γνωστό αν το Kymriah έχει τη δυνατότητα να μεταφερθεί στο έμβρυο μέσω του πλακούντα και να προκαλέσει εμβρυϊκή τοξικότητα συμπεριλαμβανομένης της λεμφοπενίας B-κυττάρων. Το Kymriah δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται για τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο. Η κύηση μετά τη θεραπεία με Kymriah θα πρέπει να συζητείται με το θεράποντα ιατρό. Οι έγκυες γυναίκες, οι οποίες έχουν λάβει Kymriah μπορεί να αναπτύξουν υπογαμμασφαιριναιμία. Η εκτίμηση των επιπέδων της υπογαμμασφαιριναιμίας ενδείκνυται για τα νεογνίδια των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει θεραπεία με Kymriah.

## Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν τα κύτταρα του Kymgiah απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Οι γυναίκες που θηλάζουν θα πρέπει να ενημερώνονται για τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο που θηλάζει.

Μετά από τη χορήγηση του Kymgiah, ο θηλασμός θα πρέπει να συζητηθεί με το θεράποντα ιατρό.

## Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με την επίδραση του Kymgiah στη γονιμότητα. Οι επιδράσεις του Kymgiah στην γονιμότητα ανδρών και γυναικών δεν έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες με ζώα.

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Kymgiah έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης νευρολογικών συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένης της διαταραγμένης πνευματικής κατάστασης ή των επιληπτικών κρίσεων, οι ασθενείς που λαμβάνουν Kymgiah διατρέχουν κίνδυνο διαταραγμένης ή μειωμένης συνείδησης ή συντονισμού για διάστημα 8 εβδομάδων μετά την έγχυση.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

##### ΟΛΛ Β-κυττάρων

Οι συχνότερες μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (77%), οι λοιμώξεις (65%), η υπογαμμασφαιριναιμία (47%), η πυρεξία (40%) και η μειωμένη όρεξη (39%).

Ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 και 4 αναφέρθηκαν στο 88% των ασθενών. Η συχνότερη μη αιματολογική ανεπιθύμητη αντίδραση Βαθμού 3 και 4 ήταν το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (47%).

Οι συχνότερες αιματολογικές εργαστηριακές ανωμαλίες Βαθμού 3 και 4 ήταν τα μειωμένα επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (99%), τα μειωμένα επίπεδα ουδετερόφιλων (95%), τα μειωμένα επίπεδα λεμφοκυττάρων (95%), τα μειωμένα επίπεδα αιμοπεταλίων (77%), και τα μειωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης (53%).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 και 4 παρατηρούνταν συχνότερα εντός των αρχικών 8 εβδομάδων μετά από την έγχυση (83% των ασθενών) συγκριτικά με το διάστημα των επόμενων 8 εβδομάδων μετά την έγχυση (46% των ασθενών).

##### DLBCL

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται σε αυτή την παράγραφο εντοπίστηκαν σε 111 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν έγχυση με το Kymgiah σε μία παγκόσμια πολυκεντρική διεθνή μελέτη, δηλ., στην εν εξελίξει βασική κλινική μελέτη CCTL019C2201.

Οι συχνότερες μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (58%), οι λοιμώξεις (54%) η πυρεξία (35%), η διάρροια (32%), η ναυτία (29%), η υπόταση (26%) και η κόπωση (26%).

Ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 και 4 αναφέρθηκαν στο 89% των ασθενών. Οι συχνότερες μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 και 4 ήταν οι λοιμώξεις (32%) και το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (22%).

Οι συχνότερες (>25%) αιματολογικές εργαστηριακές ανωμαλίες Βαθμού 3 και 4 ήταν ο μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων (95%), ο μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων (81%), ο μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (77%), τα μειωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης (59%) και ο μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων (55%).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 και 4 παρατηρήθηκαν συχνότερα εντός των αρχικών 8 εβδομάδων μετά από την έγχυση (85%) συγκριτικά με το διάστημα των επόμενων 8 εβδομάδων μετά την έγχυση (49%).

#### Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται σε αυτή την παράγραφο εντοπίστηκαν σε 75 και 111 ασθενείς στις εν εξελίξει πολυκεντρικές βασικές μελέτες (CCTL019B2202 και CCTL019C2201). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτές τις κλινικές μελέτες (Πίνακας 2) παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA. Μέσα σε κάθε κατηγορία οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα, με πρώτες τις συχνότερες με τη χρήση της παρακάτω συνθήκης: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1,000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10,000$  έως  $< 1/1,000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10,000$ ) μη γνωστές (δεν μπορούν να υπολογιστούν από τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας βαρύτητας.

**Πίνακας 2**      **Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες**

Ανεπιθύμητη ενέργεια (κατηγορία οργανικού συστήματος MedDRA)	Μελέτες B2202 (N=75) + C2201 (N=111)	
	Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )	Συχνές ( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ )
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις <sup>a)</sup>	Λοιμώξεις - μη προσδιορισμένο παθογόνο Ιογενείς λοιμώξεις Βακτηριακές λοιμώξεις Μυκητιασικές λοιμώξεις	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Εμπύρετη ουδετεροπενία Λευκοπενία Λεμφοπενία Αναιμία Θρομβοκυτταροπενία	Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη Διαταραχές της πήξης Αιματοφαγοκυτταρική Ιστιοκυττάρωση Πανκυτταροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών Υπογαμμασφαιριναιμία <sup>b)</sup>	Νόσος μοσχεύματος έναντι του ξενιστή
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη Υποκαλιαιμία Υποφωσφαταιμία Υπασβεστιαίμια Υπομαγνησιαίμια Υποαλβουμιναιμία Υπερουριχαιμία Υπεργλυκαιμία	Υπερφόρτωση με υγρά Υπερμαγνησιαίμια Υπονατριαιμία Υπερφωσφαταιμία Σύνδρομο λύσης όγκου
Ψυχιατρικές διαταραχές	Παραλήρημα <sup>γ)</sup> Άγχος Διαταραχή ύπνου <sup>δ)</sup>	

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία <sup>ε)</sup> Εγκεφαλοπάθεια <sup>στ)</sup> Ζάλη	Τρόμος Περιφερική νευροπάθεια <sup>ς)</sup> Διαταραχές λόγου <sup>η)</sup> Επιληπτικές κρίσεις <sup>θ)</sup> Εγκεφαλική αιμορραγία** Νευραλγία Ισχαιμικό εγκεφαλικό έμφρακτο
Καρδιακές διαταραχές	Ταχυκαρδία <sup>ι)</sup>	Καρδιακή ανεπάρκεια <sup>κ)</sup> Αρρυθμία <sup>λ)</sup> Καρδιακή ανακοπή
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση Υπέρταση	Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών Έξαψη
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Βήχας <sup>μ)</sup> Υποξία Δύσπνοια <sup>ν)</sup> Πνευμονικό οίδημα Πλευριτική συλλογή Ταχύπνοια	Επίσταξη Διήθηση πνεύμονα
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Διάρροια Ναυτία Έμετος Δυσκοιλιότητα Κοιλιακό άλγος <sup>ξ)</sup>	Ξηροστομία Αιμορραγία του στόματος Διάταση της κοιλίας Ασκίτης Κοιλιακό σύνδρομο διαμερίσματος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Υπερχολερυθριναιμία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα <sup>ο)</sup>	Κνησμός Ερύθημα Νυχτερινές εφιδρώσεις Πετέχειες Υπερίδρωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οσφυαλγία Μυαλγία Αρθραλγία	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Οξεία νεφρική βλάβη <sup>π)</sup>	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία Κόπωση Οίδημα <sup>ρ)</sup> Πόνος <sup>ς)</sup> Ρίγη	Εξασθένιση Γριπώδης συνδρομή Σύνδρομο δυσλειτουργίας πολλαπλών οργάνων

<p>Παρακλινικές εξετάσεις</p>	<p>Αιμοσφαιρίνη μειωμένη*  Αριθμός λεμφοκυττάρων μειωμένος*  Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος*  Αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος*  Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος*  Αυξημένα επίπεδα ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης  Αυξημένα επίπεδα αλανινικής αμινοτρασφεράσης  Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος  Αυξημένη διεθνής ομαλοποιημένη σχέση  Σωματικό βάρος μειωμένο</p>	<p>Χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης παρατεταμένος  Ινωδογόνο αίματος μειωμένο  Φερριτίνη ορού αυξημένη  Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη  D- διμερή του ινώδους αυξημένα  Χρόνος προθρομβίνης παρατεταμένος</p>
<p>α) β) γ) δ) ε) στ) ζ) η) θ) ι) κ) λ) μ) ν) ξ) ο) π) ρ) σ) * **</p>	<p>Οι λοιμώξεις και οι παρασιτώσεις που παρουσιάζονται αντικατοπτρίζουν υψηλού επιπέδου ομαδικούς όρους</p> <p>Η υπογαμμασφαιριναιμία περιλαμβάνει τα μειωμένα επίπεδα ανοσοσφαιρινών, τα μειωμένα επίπεδα ανοσοσφαιρίνης Α αίματος, τα μειωμένα επίπεδα ανοσοσφαιρίνης G αίματος, τα μειωμένα επίπεδα ανοσοσφαιρίνης Μ αίματος, την κοινή ποικίλλουσα ανοσοανεπάρκεια και την υπογαμμασφαιριναιμία.</p> <p>Το παραλήρημα περιλαμβάνει τη διέγερση, το παραλήρημα, τις παραισθήσεις, τις οπτικές παραισθήσεις, την ευερεθιστότητα, και την ανησυχία.</p> <p>Οι διαταραχές του ύπνου περιλαμβάνουν τις διαταραχές ύπνου, την αυπνία και τους εφιάλτες.</p> <p>Η κεφαλαλγία περιλαμβάνει την κεφαλαλγία και την ημικρανία.</p> <p>Η εγκεφαλοπάθεια περιλαμβάνει το μειωμένο επίπεδο συνείδησης, τις αλλαγές στην πνευματική κατάσταση, τον αυτοματισμό, τη νοητική διαταραχή, τη συγχυτική κατάσταση, τη διαταραχή της προσοχής, την εγκεφαλοπάθεια, το σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας, την υπνηλία, το λήθαργο τη διαταραχή της μνήμης τη μεταβολική εγκεφαλοπάθεια, και τη μη φυσιολογική σκέψη.</p> <p>Η περιφερική νευροπάθεια περιλαμβάνει την παραισθησία, την περιφερική αισθητική νευροπάθεια την περιφερική νευροπάθεια, την υπεραισθησία και την υπαισθησία.</p> <p>Οι διαταραχές του λόγου περιλαμβάνουν την δυσarthρία και την αφασία</p> <p>Η επιληπτική κρίση περιλαμβάνει την επιληπτική κρίση, την γενικευμένη τονικοκλωνική επιληπτική κρίση και το status epilepticus.</p> <p>Η ταχυκαρδία περιλαμβάνει τη φλεβοκομβική ταχυκαρδία και την ταχυκαρδία.</p> <p>Η καρδιακή ανεπάρκεια περιλαμβάνει την καρδιακή ανεπάρκεια, την δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, την συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και την δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας.</p> <p>Η αρρυθμία περιλαμβάνει την κολπική μαρμαρυγή και την υπερκοιλιακή ταχυκαρδία.</p> <p>Ο βήχας περιλαμβάνει τον βήχα τον παραγωγικό βήχα και το σύνδρομο βήχα των άνω αεραγωγών.</p> <p>Η δύσπνοια περιλαμβάνει τη δύσπνοια, τη δύσπνοια μετά από κόπωση, την αναπνευστική δυσχέρεια και την αναπνευστική ανεπάρκεια.</p> <p>Το κοιλιακό άλγος περιλαμβάνει το κοιλιακό άλγος, το άλγος της άνω κοιλιακής χώρας και την κοιλιακή δυσφορία.</p> <p>Το εξάνθημα περιλαμβάνει το εξάνθημα, το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, το βλατιδώδες εξάνθημα και το κνησμώδες εξάνθημα.</p> <p>Η οξεία νεφρική βλάβη περιλαμβάνει την οξεία νεφρική βλάβη, την ανουρία, την αζωθαιμία, τη αυξημένη κρεατινίνη αίματος, τη νεφρική ανεπάρκεια, τη νεφρική σωληναριακή δυσλειτουργία και τη νεφρική σωληναριακή νέκρωση.</p> <p>Το οίδημα περιλαμβάνει το περιφερικό οίδημα, το γενικευμένο οίδημα, το εντοπισμένο οίδημα και το οίδημα προσώπου</p> <p>Ο πόνος περιλαμβάνει τον πόνο και τον πόνο στα άκρα.</p> <p>* Η συχνότητά βασίζεται σε εργαστηριακές τιμές. Οι ασθενείς προσμετρώνται μόνο για τον χειρότερο βαθμό που παρατηρείται μετά την αρχική εκτίμηση.</p> <p>** Με αναφερόμενα επακόλουθα δευτερογενούς εγκεφαλικού οιδήματος.</p>	

## Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

### Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών

Στις εν εξελίξει κλινικές μελέτες σε παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με ΟΛΛ Β-κυττάρων (N=75), σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών αναφέρθηκε στο 77% των ασθενών (47% με Βαθμού 3 ή 4). Εντός 30 ημερών από την έγχυση του Kymriah σημειώθηκαν δύο θάνατοι: ένας ασθενής κατέληξε με σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών και προϊούσα λευχαιμία και ο δεύτερος ασθενής είχε αποδρομών σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών με σύνδρομο κοιλιακού διαμερίσματος, διαταραχές πήξης και νεφρική ανεπάρκεια όταν κατέληξε εξαιτίας ενδοκρανιακής αιμορραγίας.

Στην εν εξελίξει κλινική μελέτη στο DLBCL (N=111), σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (αναφέρθηκε στο 58% των ασθενών (22% με Βαθμού 3 ή 4).

Το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών ταξινομήθηκε με την κλίμακα Penn ως εξής:

Βαθμός 1: ήπιες αντιδράσεις, π.χ. αντιδράσεις που απαιτούν υποστηρικτική φροντίδα.

Βαθμός 2: μέτριες αντιδράσεις, π.χ. αντιδράσεις που απαιτούν ενδοφλέβιες θεραπείες.

Βαθμός 3: σοβαρές αντιδράσεις, π.χ. αντιδράσεις που απαιτούν χαμηλές δόσεις αγγειοσυσπαστικών ή συμπληρωματικό οξυγόνο. Βαθμός 4: αντιδράσεις απειλητικές για τη ζωή, π.χ. εκείνες που απαιτούν υψηλές δόσεις αγγειοσυσπαστικών ή διασωλήνωση. Βαθμός 5: θάνατος.

Για την κλινική αντιμετώπιση του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, βλ. παράγραφο 4.4 και Πίνακα 1.

### Εμπύρετη ουδετεροπενία και λοιμώξεις

Σοβαρή εμπύρετη ουδετεροπενία (Βαθμού 3 ή 4) παρατηρήθηκε στο 36% των παιδιατρικών και νεαρών ενηλίκων ασθενών με ΟΛΛ Β-κυττάρων και στο 15% των ασθενών με DLBCL. Βλέπε παράγραφο 4.4 για την αντιμετώπιση της εμπύρετης ουδετεροπενίας πριν και μετά από την έγχυση του Kymriah.

Στο 44% των ασθενών με ΟΛΛ Β-κυττάρων μετά από την έγχυση του Kymriah σημειώθηκαν σοβαρές λοιμώξεις (Βαθμού 3 και μεγαλύτερου βαθμού), οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή, ή θανατηφόρες. Η συνολική επίπτωση (όλων των βαθμών) ήταν 65% (μη προσδιορισμένες 49%, ιογενείς 32%, βακτηριακές 24% και μυκητιασικές 15%) (βλ. παράγραφο 4.4). Το 43% των ασθενών βίωσε λοίμωξη οποιουδήποτε τύπου εντός 8 εβδομάδων μετά από την έγχυση του Kymriah.

Στο 32% των ασθενών με DLBCL, σημειώθηκαν σοβαρές λοιμώξεις (Βαθμού 3 και μεγαλύτερου βαθμού), οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή, ή θανατηφόρες. Η συνολική επίπτωση (όλων των βαθμών) ήταν 54% (μη προσδιορισμένες 44%, βακτηριακές 10%, μυκητιασικές 10% και ιογενείς 8%), (βλ. παράγραφο 4.4). Το 34% των ασθενών βίωσε μία λοίμωξη οποιουδήποτε τύπου εντός 8 εβδομάδων.

### Παρατεταμένες κυτταροπενίες

Οι κυτταροπενίες είναι πολύ συχνές με τη θεραπεία με Kymriah.

Στους παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με ΟΛΛ Β-κυττάρων, κυτταροπενίες Βαθμού 3 και 4 που δεν είχαν αποδράμει έως τη μέρα 28 αναφέρθηκαν βάσει των εργαστηριακών ευρημάτων, και περιελάμβαναν λευκοπενία (55%), ουδετεροπενία (53%), λεμφοπενία (43%), θρομβοπενία (41%) και αναιμία (12%).

Στους ενήλικες ασθενείς με DLBCL, κυτταροπενίες Βαθμού 3 και 4 που δεν είχαν αποδράμει έως τη μέρα 28 αναφέρθηκαν βάσει των εργαστηριακών ευρημάτων, και περιελάμβαναν θρομβοπενία (41%), λεμφοπενία (28%), ουδετεροπενία (24%), λευκοπενία (21%) και αναιμία (14%).



#### Νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Η πλειοψηφία των νευρολογικών συμβαμάτων σημειώθηκε εντός 8 εβδομάδων μετά από την έγχυση του Kymriah και αφορούσε παροδικά συμβάντα.

Στο 40% των παιδιατρικών και νεαρών ενηλίκων ασθενών με ΟΛΛ Β-κυττάρων, σημειώθηκαν εκδηλώσεις εγκεφαλοπάθειας και/ή παραλήρημα (το 13% ήταν Βαθμού 3 και 4) σε διάστημα εντός 8 εβδομάδων μετά από την έγχυση του Kymriah. Στο 21% των ασθενών με DLBCL, σημειώθηκαν εκδηλώσεις εγκεφαλοπάθειας και/ή παραλήρημα (το 12% ήταν Βαθμού 3 και 4) εντός 8 εβδομάδων μετά από την έγχυση του Kymriah.

#### Υπογαμμασφαιριναιμία

Υπογαμμασφαιριναιμία αναφέρθηκε στο 47% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Kymriah για υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΟΛΛ και το 14% των ασθενών με υποτροπιάζον/ανθεκτικό DLBCL.

Οι έγκυες γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με Kymriah μπορεί να έχουν υπογαμμασφαιριναιμία. Τα επίπεδα ανοσοσφαιρίνης θα πρέπει να αξιολογούνται στα νεογνά των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Kymriah.

#### Ανοσογονικότητα

Σε κλινικές μελέτες η χυμική ανοσογονικότητα του tisagenlecleucel μετρήθηκε μέσω προσδιορισμού των αντι-μυϊκών CAR19 αντισωμάτων (αντι-mCAR19) στον ορό πριν και μετά από τη χορήγηση. Στους παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με ΟΛΛ, η πλειοψηφία των ασθενών ήταν θετικοί στην εξέταση για αντι-mCAR19 πριν από τη χορήγηση (B2202 και B2205J, 84.6%) και ενήλικες με DLBCL (C2201, 91,4%).

Επαγώμενα από τη θεραπεία αντι-mCAR19 αντισώματα παρουσιάστηκαν στο 34,6% των παιδιατρικών και νεαρών ενηλίκων ασθενών με ΟΛΛ και το 5% των ενηλίκων με DLBCL. Τα προϋπάρχοντα αντισώματα δεν συσχετίστηκαν με την επίδραση στην κλινική ανταπόκριση ούτε επηρέασαν την έκπτυξη και τη διατήρηση του tisagenlecleucel. Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι η παρουσία προϋπαρχόντων και επαγομένων από τη θεραπεία αντί mCAR19 αντισωμάτων επηρεάζει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Kymriah.

Δεν παρατηρήθηκαν ανταποκρίσεις ανοσογονικότητας T-κυττάρων σε παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με ΟΛΛ Β-κυττάρων και σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό DLBCL.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν εφαρμόζεται.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, Κωδικός ATC: **δεν έχει ακόμα ορισθεί**

#### Μηχανισμός δράσης

Το tisagenlecleucel είναι μία αυτόλογη, ανοσοκυτταρική, αντικαρκινική θεραπεία που περιλαμβάνει επαναπρογραμματισμό των T κυττάρων του ίδιου του ασθενούς με ένα διαγονίδιο που κωδικοποιεί έναν χμιαϊκό αντιγονικό υποδοχέα (CAR) για τον εντοπισμό και την εξάλειψη των κυττάρων που εκφράζουν CD19. Ο υποδοχέας CAR αποτελείται από ένα τμήμα αντισώματος μίας αλύσου μύδς που αναγνωρίζει το CD19 και συντήκεται σε ενδοκυττάριες περιοχές σηματοδότησης από 4-1BB (CD137) και CD3 ζήτα. Η συνιστώσα CD3 ζήτα είναι κρίσιμη για την έναρξη της ενεργοποίησης των T-κυττάρων και της αντικαρκινικής δραστηριότητας, ενώ η 4-1BB ενισχύει την έκπτυξη και τη διατήρηση του tisagenlecleucel. Κατά τη δέσμευση στα κύτταρα που εκφράζουν CD19, η πρωτεΐνη CAR μεταδίδει ένα σήμα προάγοντας την εξάπλωση των T-κυττάρων, και τη διατήρηση του tisagenlecleucel.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με Kymriah σε παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική (r/r) ΟΛΛ Β-κυττάρων αξιολογήθηκε σε μία βασική (B2205J) και δύο υποστηρικτικές (B2205J και B2101J) ανοιχτές μελέτες ενός σκέλους (συνολικά 160 ασθενείς, ηλικίας έως 25 ετών). Για όλους τους ασθενείς συνελέγησαν προϊόντα λευκαφαίρεσης τα οποία κρυσυντηρήθηκαν πριν ή κατά τη διάρκεια της ένταξης στη μελέτη.

Η βασική μελέτη (B2202) είναι μία πολυκεντρική, ενός σκέλους μελέτη φάσης II σε παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία Β-κυττάρων. Από τους 92 ασθενείς που εντάχθηκαν, οι 75 έλαβαν έγχυση με Kymriah. Για 7 ασθενείς (8%) το Kymriah δεν μπόρεσε να παρασκευαστεί. Άλλοι λόγοι για τη διακοπή πριν από την έγχυση του Kymriah περιλάμβαναν θάνατο (n=7, 8%) ή ανεπιθύμητες ενέργειες (n=3 3%) κατά τη διάρκεια της αναμονής της παραγωγής του Kymriah στην κλινική μελέτη.

Οι βασικές πληροφορίες για τον συνολικά πληθυσμό ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη και ασθενών που έλαβαν έγχυση κατά την έναρξη της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Συνολικά 72 από τους 75 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν έγχυση με Kymriah έλαβαν επίσης χημειοθεραπεία εξάλειψης λεμφοκυττάρων μετά από την ένταξη και πριν από την έγχυση της εφάπαξ δόσης του Kymriah (βλ. παράγραφο 4.2 για την προϋπόθεση της χημειοθεραπείας εξάλειψης λεμφοκυττάρων).

**Πίνακας 3 Μελέτη B2202: Πληροφορίες για τον συνολικά πληθυσμό ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη και ασθενών που έλαβαν έγχυση κατά την έναρξη της μελέτης**

	<b>Εντάχθηκαν N=92 n (%)</b>	<b>Έλαβαν έγχυση N=75 n (%)</b>
<b>Ηλικία (έτη)</b>		
Μέση (σταθερή απόκλιση)	12,0 (5,43)	12,0 (5,28)
Διάμεση (ελάχιστη – μέγιστη)	11,0 (3 – 27)	11,0 (3 – 23)
<b>Ηλικιακή κατηγορία (έτη) - n (%)</b>		
<10 έτη	39 (42,4)	31 (41,3)
≥10 έτη και <18 έτη	37 (40,2)	31 (41,3)
≥18 έτη	16 (17,4)	13 (17,3)
<b>Φύλο - n (%)</b>		
Αρένες	52 (56,5)	43 (57,3)
Θήλεις	40 (43,5)	32 (42,7)
<b>Κατάσταση νόσου (%)</b>		
Πρωτοπαθής ανθεκτική νόσος <sup>1</sup>	8 (8,7)	6 (8,0)
Υποτροπιάζουσα νόσος <sup>2</sup>	84 (91,3)	69 (92,0)
<b>Προηγούμενη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων - n (%)</b>		
0	37 (40,2)	29 (38,7)
1	48 (52,2)	40 (53,3)
2	7 (7,6)	6 (8,0)

<sup>1</sup>Πρωτοπαθής ανθεκτική νόσος: Δεν είχε ποτέ πριν από τη μελέτη πλήρη μορφολογική ύφεση (CR).  
<sup>2</sup>Υποτροπιάζουσα νόσος: είχε τουλάχιστον μία υποτροπή πριν από τη μελέτη

Η αποτελεσματικότητα τεκμηριώθηκε μέσω του κύριου καταληκτικού σημείου του συνολικού ποσοστού ύφεσης (ORR) εντός 3 μηνών μετά από την έγχυση, όπως προσδιορίζεται από την αξιολόγηση της Ανεξάρτητης Επιτροπής Εξέτασης (IRC), της διάρκειας της ύφεσης (DOR) και του ποσοστού των ασθενών που πέτυχε πλήρη ύφεση (CR) ή πλήρη ύφεση με ατελή ανάκαμψη του αιμοδιαγράμματος (CRi) με ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο (MRD) <0,01% με κυτταρομετρία ροής (MRD-αρνητικοί). Το ORR περιελάμβανε την CR και την CRi. Βλέπε Πίνακα 4 για τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας από την εν λόγω μελέτη. Το ORR ήταν συνεπές για όλες τις υποομάδες. Επτά ασθενείς, οι οποίοι πέτυχαν CR/CRi μετά από την έγχυση του Kymriah υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ενώ βρίσκονταν σε φάση ύφεσης. Το Kymriah χορηγήθηκε σε ένα πιστοποιημένο για το Kymriah κέντρο θεραπείας με τους ασθενείς να είναι είτε εξωτερικοί είτε νοσηλεύομενοι.

Η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQoL) αξιολογήθηκε μέσω των ερωτηματολογίων PedsQL™ και EQ-5D τα οποία συμπληρώθηκαν από ασθενείς ηλικίας 8 ετών και άνω (n=58). Μεταξύ των ανταποκριθέντων ασθενών (n=48), η μέση (SD) μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση στη συνολική βαθμολογία PedsQL ήταν 13,5 (13,5) κατά το μήνα 3, 16,9 (17,6) κατά το μήνα 6 και 27,2 (21,7) κατά το μήνα 12, και η μέση (SD) αλλαγή από την αρχική αξιολόγηση στη βαθμολογία EQ-5D VAS ήταν 16,5 (17,5) κατά το μήνα 3, 15,9 (20,1) κατά το μήνα 6 και 24,7 (18,6) κατά το μήνα 12, καταδεικνύοντας συνολικά κλινικά σημαντική βελτίωση στην HRQoL μετά από την έγχυση του Kymriah.

#### *Ειδικοί πληθυσμοί*

Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ των διαφορετικών ηλικιακών υποομάδων.

*Ασθενείς με ενεργή λευχαιμία του ΚΝΣ*

Από του τέσσερεις ασθενείς με ενεργή λευχαιμία του ΚΝΣ (δηλ. ΚΝΣ-3) που περιλήφθηκαν στην μελέτη B2101J, οι τρεις παρουσίασαν σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (Βαθμού 2-4) και παροδικές νευρολογικές ανωμαλίες (Βαθμού 1-3) που απέδραμαν εντός 1-3 μηνών από την έγχυση. Ένας ασθενής κατέληξε εξαιτίας εξέλιξης της νόσου και οι εναπομείναντες τρεις επέτυχαν CR ή CRi και παραμένουν εν ζωή 1,5-2 χρόνια μετά την έγχυση.

**Πίνακας 4 Μελέτη B2202: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στους παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία Β-κυττάρων (ΟΛΛ)**

<b>Κύριο καταληκτικό σημείο</b>	<b>Ασθενείς που εντάχθηκαν στην μελέτη N=92</b>	<b>Ασθενείς που έλαβαν έγχυση N=75</b>
<b>Συνολικό ποσοστό ύφεσης (ORR)<sup>1,2</sup>, n (%)</b> 95% ΔΕ	<b>61 (66,3)</b> (55,7, 75,8) p<0,0001	<b>61 (81,3)</b> (70,7, 89,4) p<0,0001
CR <sup>3</sup> , n (%)	45 (48,9)	45 (60,0)
CRi <sup>4</sup> , n (%)	16 (17,4)	16 (21,3)
<b>Βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο</b>	<b>N=92</b>	<b>N=75</b>
CR ή CRi με MRD-αρνητικό μυελό των οστών <sup>5,6</sup> , n (%) 95% ΔΕ	61 (66,3) (55,7, 75,8) p<0,0001	61 (81,3) (70,7, 89,4) p<0,0001
<b>Διάρκεια ύφεσης (DOR)<sup>7</sup></b>	<b>N=61</b>	<b>N=61</b>
% πιθανότητας ελεύθερης συμβάματος στους 6 μήνες	79,5	79,5
Διάμεση διάρκεια (μήνες) (95% ΔΕ)	Δεν επετεύχθη (8,6, NE <sup>9</sup> )	Δεν επετεύχθη (8,6, NE)

<b>Άλλο δευτερεύον καταληκτικό σημείο</b>	<b>N=92</b>	<b>N=75</b>
Συνολική επιβίωση (OS) <sup>8</sup>		
% πιθανότητας επιβίωσης στους 6 μήνες	77,4	90,3
% πιθανότητας επιβίωσης στους 12 μήνες	70,3	76,4
Διάμεση διάρκεια (μήνες) (95% ΔΕ)	19,4 (14,8, NE)	19,1 (15,2, NE)
<sup>1</sup> Απαιτεί τη διατήρηση της κατάστασης ύφεσης για τουλάχιστον 28 ημέρες χωρίς κλινικά στοιχεία υποτροπής.		
<sup>2</sup> Ονομαστική μονόπλευρη ακριβής τιμή p βάσει της μηδενικής υπόθεσης (H0): ORR ≤20% έναντι της υπόθεσης H <sub>a</sub> : ORR >20%		
<sup>3</sup> Το CR (πλήρης ύφεση) ορίστηκε ως <5% βλάστες στο μυελό των οστών. Οι κυκλοφορούντες βλάστες στο αίμα θα πρέπει να είναι <1%, χωρίς στοιχεία εξωμυελικής νόσου, και πλήρη ανάκαμψη του αιμοδιαγράμματος του περιφερικού αίματος (αιμοπετάλια >100.000/μL και απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων [ANC] >1.000/μL) χωρίς μετάγγιση αίματος.		
<sup>4</sup> Το CRi (πλήρης ύφεση με ατελή ανάκαμψη του αιμοδιαγράμματος) ορίστηκε ως <5% βλαστών στο μυελό των οστών, Οι κυκλοφορούντες βλάστες στο αίμα πρέπει να είναι <1%, χωρίς στοιχεία εξωμυελικής νόσου, και χωρίς πλήρη ανάκαμψη του αιμοδιαγράμματος του περιφερικού αίματος με ή χωρίς μετάγγιση αίματος.		
<sup>5</sup> Το MRD-αρνητικό (ελάχιστη υπολειπόμενη νόσος) ορίστηκε ως MRD μέσω κυτταρομετρίας ροής <0,01%.		
<sup>6</sup> Ονομαστική μονόπλευρη ακριβής τιμή p βάσει της μηδενικής υπόθεσης: Ποσοστό MRD-αρνητικής ύφεσης ≤15% έναντι της υπόθεσης H <sub>a</sub> : >15%.		
<sup>7</sup> Το DOR ορίστηκε ως ο χρόνος από την εμφάνιση CR ή CRi έως την υποτροπή ή το θάνατο λόγω υποκείμενης ένδειξης, όποιο από τα δύο συνέβη νωρίτερα (N=61).		
<sup>8</sup> Το OS ορίστηκε ως ο χρόνος από την ημερομηνία έγχυσης του Kymgiah έως την ημερομηνία θανάτου λόγω οποιασδήποτε αιτίας για τους ασθενείς που έλαβαν έγχυση και από την ημερομηνία ένταξης στη μελέτη έως την ημερομηνία θανάτου λόγω οποιασδήποτε αιτίας για τους ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη		
<sup>9</sup> Μη εκτιμήσιμο		

#### Διάχυτο από μεγάλα Β-κύτταρα λέμφωμα (DLBCL)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με Kymgiah σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό (t/r) διάχυτο από μεγάλα Β-κύτταρα λέμφωμα (DLBCL) οι οποίοι έλαβαν ≥2 γραμμές χημειοθεραπείας, περιλαμβανομένης ριτουξιμάμπης και ανθρακυκλίνης, η υποτροπίασαν μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (HSCT), αξιολογήθηκε σε μία ανοιχτή, βασική μελέτη ενός σκέλους. Ασθενείς με T κύτταρα/πλούσιο σε ιστιοκύτταρα λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (THRBC), πρωτοπαθές δερματικό λέμφωμα από Β-κύτταρα, πρωτοπαθές μεσοθωρακικό λέμφωμα από Β-κύτταρα (PMBCL), EBV-θετικό DLBCL των ηλικιωμένων, σύνδρομο Richter, και λέμφωμα Burkitt δεν εντάχθηκαν στη μελέτη C2201.

Η βασική μελέτη (C2201) είναι μία πολυκεντρική, ενός σκέλους μελέτη φάσης II σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό DLBCL. Από τους 165 ασθενείς που εντάχθηκαν, οι 111 ασθενείς έλαβαν έγχυση με Kymgiah (κατά το χρονικό σημείο της ανάλυσης εκκρεμούσαν 4 εγχύσεις), για 12 ασθενείς το Kymgiah δεν μπόρεσε να παρασκευαστεί. Περίπου το 30% των ασθενών διέκοψε την μελέτη πριν τη χορήγηση του Kymgiah. Οι λόγοι για τη διακοπή πριν από την έγχυση του Kymgiah περιλάμβαναν θάνατο (n=16, 10%), απόφαση του ιατρού/εξέλιξη της πρωτοπαθούς νόσου (n=16, 10%), απόφαση ασθενούς (n=3, 2%) ή ανεπιθύμητες ενέργειες (n=2, 1%) κατά τη διάρκεια της κλινικής μελέτης.

Οι βασικές πληροφορίες για τον συνολικά πληθυσμό ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη και ασθενών που έλαβαν έγχυση κατά την έναρξη της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Για όλους τους ασθενείς συνελέγη εναρκτήριο υλικό λευκαφαίρεσης και κρυσυντηρήθηκε πριν ή κατά τη διάρκεια της ένταξης στη μελέτη. Η πλειοψηφία των ασθενών (101/111, 91%) έλαβε θεραπεία γεφύρωσης για σταθεροποίηση της νόσου. Το είδος και η διάρκεια της θεραπείας γεφύρωσης αφέθηκε στην κρίση του ιατρού. 103/111 ασθενείς (93%) έλαβαν χημειοθεραπεία εξάλειψης λεμφοκυττάρων πριν την έγχυση του Kymriah. Το Kymriah χορηγήθηκε ως ενδοφλέβια έγχυση μίας δόσης ( $0,6-6.0 \times 10^8$  βιώσιμα CAR-θετικά T κύτταρα) σε ένα πιστοποιημένο για το Kymriah κέντρο θεραπείας με τους ασθενείς να είναι είτε εξωτερικοί είτε νοσηλευόμενοι.

**Table 5 Μελέτη C2201: πληροφορίες για τον συνολικά πληθυσμό ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη και ασθενών που έλαβαν έγχυση κατά την έναρξη της μελέτης**

	<b>Εντάχθηκαν N=165 n (%)</b>	<b>Έλαβαν έγχυση N=111 n (%)</b>
<b>Ηλικία (έτη)</b>		
Μέση (σταθερή απόκλιση)	56 (12,9)	54 (13,0)
Διάμεση (ελάχιστη - μέγιστη)	59 (22 - 76)	56 (22 - 76)
<b>Ηλικιακή κατηγορία (έτη) - n (%)</b>		
<65 έτη	118 (71,5)	86 (77,5)
≥65 έτη	47 (28,5)	25 (22,5)
<b>Φύλο - n (%)</b>		
Αρένες	103 (62,4)	68 (61,3)
Θήλειες	62 (37,6)	43 (38,7)
<b>Προηγούμενη μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (SCT) - n (%)</b>		
Όχι	93 (56,4)	57 (51,4)
Ναι	72 (43,6)	54 (48,6)
<b>Νόσος σταδίου III/IV κατά την ένταξη στην μελέτη - n (%)</b>		
Όχι	36 (21,8)	27 (24,3)
Ναι	129 (78,2)	84 (75,7)
<b>Αριθμός προηγούμενων γραμμών αντινεοπλασματικής θεραπείας – n (%)</b>		
1	6 (3,6)	5 (4,5)
2	72 (43,6)	49 (44,1)
3	51 (30,9)	34 (30,6)
≥4	36 (21,8)	23 (20,7)
<b>Κατάσταση νόσου (%)</b>		
Ανθεκτική στην τελευταία γραμμή θεραπείας	96 (58,2)	61 (55,0)
Υποτροπή στην τελευταία γραμμή θεραπείας	69 (41,8)	50 (45,0)

Η αποτελεσματικότητα του Kymgiah αξιολογήθηκε μέσω του κύριου καταληκτικού σημείου του βέλτιστου συνολικού ποσοστού ανταπόκρισης (ORR), το οποίο περιλαμβάνει την πλήρη ανταπόκριση (CR) και τη μερική ανταπόκριση (PR) όπως καθορίστηκε από την Ανεξάρτητη Επιτροπή Ελέγχου (IRC) καθώς και μέσω των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων, συμπεριλαμβανομένης της διάρκειας της ανταπόκρισης (Πίνακας 6). Το ORR παρουσίασε συνέπεια σε όλες τις υποομάδες.

**Πίνακας 6 Μελέτη C2201: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό διάχυτο από μεγάλα Β-κύτταρα κύτταρα λέμφωμα (DLBCL), μετά από δύο ή περισσότερες γραμμές συστηματικής θεραπείας**

	<b>Ασθενείς που εντάχθηκαν στην μελέτη</b>	<b>Ασθενείς που έλαβαν έγχυση</b>
<b>Κύριο καταληκτικό σημείο</b>	<b>N=165</b>	<b>EAS<sup>5</sup> N=93<sup>6</sup></b>
<b>Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) (CR+PR)<sup>1</sup>, n (%)</b> 95% ΔΕ	<b>56 (33,9)</b> (26,8, 41,7)	<b>48 (51,6)</b> (41,0, 62,1)
CR, n (%)	40 (24,2)	37 (39,8)
PR, n (%)	16 (9,7)	11 (11,8)
<b>Ανταπόκριση κατά το μήνα 3</b>	<b>N=165</b>	<b>N=93</b>
ORR (%)	39 (23,6)	35 (37,6)
CR (%)	33 (20,0)	30 (32,3)
<b>Ανταπόκριση κατά το μήνα 6</b>	<b>N=165</b>	<b>N=92</b>
ORR (%)	34 (20,6)	30 (32,6)
CR (%)	30 (18,2)	27 (29,3)
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης (DOR)<sup>2</sup></b>	<b>N=56</b>	<b>N=48</b>
Διάμεση διάρκεια (μήνες) (95% ΔΕ)	Δεν επετεύχθη (10,0, NE <sup>4</sup> )	Δεν επετεύχθη (10,0, NE <sup>4</sup> )
% ελεύθερης υποτροπής πιθανότητας στους 6 μήνες	66,7	68,2
% ελεύθερης υποτροπής πιθανότητας στους 12 μήνες	63,7	65,1
<b>Άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία</b>	<b>N=165</b>	<b>FAS<sup>7</sup> N=111</b>
<b>Συνολική επιβίωση (OS)<sup>3</sup></b>		
% πιθανότητα επιβίωσης στους 6 μήνες	56,2	62,1
% πιθανότητα επιβίωσης στους 12 μήνες	40,2	49,0
Διάμεση διάρκεια (μήνες) (95% ΔΕ)	8,2 (5,8, 11,7)	11,7 (6,6, NE)
<sup>1</sup> Το ORR είναι το ποσοστό ασθενών με την βέλτιστη συνολική ανταπόκριση (BOR) ως προς την πλήρη ανταπόκριση (CR) ή μερική ανταπόκριση (PR) με βάση τα κριτήρια ανταπόκρισης Lugano (Cheson 2014). Οι ασθενείς που δεν έλαβαν έγχυση ορίστηκαν ως BOR=μη γνωστή (δηλ. μη ανταποκριθέντες).		
<sup>2</sup> Η DOR ορίστηκε ως χρόνος από την επίτευξη CR ή PR, όποιο από τα δύο συμβαίνει πρώτο, έως την υποτροπή ή το θάνατο λόγω DLBCL.		
<sup>3</sup> Το OS ορίστηκε ως ο χρόνος από την ημερομηνία έγχυσης του Kymgiah έως την ημερομηνία θανάτου κάθε αιτίας στη FAS (N=111) και ο χρόνος από την ένταξη στη μελέτη έως την ημερομηνία θανάτου κάθε αιτίας για τους ασθενείς που εντάχθηκαν στην μελέτη (N=165).		
<sup>4</sup> Μη εκτιμήσιμο.		
<sup>5</sup> Η ανάλυση αποτελεσματικότητας (Efficacy analysis set [EAS]) περιλαμβάνει ασθενείς που έλαβαν έγχυση με Kymgiah το λιγότερο 3 μήνες πριν την ημερομηνία αποκοπής των δεδομένων.		
<sup>6</sup> Το κύριο καταληκτικό σημείο αναλύθηκε περιλαμβάνοντας όλους τους ασθενείς για τους οποίους το Kymgiah παρασκευάστηκε στις εγκαταστάσεις της Novartis στις Ηνωμένες Πολιτείες.		
<sup>7</sup> Η πλήρης ανάλυση (Full analysis set [FAS]) περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς που έλαβαν έγχυση με Kymgiah.		

## Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα ώστε να καθοριστεί εάν υπάρχουν διαφορές στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια μεταξύ διαφορετικών ηλικιακών υποομάδων, παρόλο που το κλινικό όφελος και η εμπειρία σχετικά με την ασφάλεια σε ηλικιωμένους ασθενείς άνω των 65 ετών με DLBCL (23% του πληθυσμού της μελέτης) ήταν συγκρίσιμα με του συνολικού πληθυσμού.

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Kymriah σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στις ακόλουθες καταστάσεις: α) θεραπεία του λεμφοβλαστικού λεμφώματος Β-κυττάρων, και β) θεραπεία των ώριμων νεοπλασμάτων Β-κυττάρων (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Μετά από την έγχυση του Kymriah σε παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΟΛΛ Β-κυττάρων και με υποτροπιάζον/ανθεκτικό DLBCL, το Kymriah ουσιαστικά παρουσίασε μια αρχική ταχεία έκπτυξη ακολουθούμενη από βραδύτερη διεκθετική μείωση.

## Κυτταροκινητική στους παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με ΟΛΛ Β-κυττάρων

Στον Πίνακα 7 παρακάτω παρέχεται σύνοψη με τις παραμέτρους κυτταροκινητικής του tisagenlecleucel στους παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με ΟΛΛ Β κυττάρων. Η μέγιστη έκπτυξη ( $C_{max}$ ) ήταν περίπου 2 φορές μεγαλύτερη στους ασθενείς που πέτυχαν CR/CRi (n=79) συγκριτικά με τους μη ανταποκριθέντες (NR) ασθενείς (n=10) όπως μετρήθηκε μέσω qPCR.

**Πίνακας 7** Παράμετροι κυτταροκινητικής του tisagenlecleucel σε παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με ΟΛΛ Β-κυττάρων (μελέτες B2202 και B2205J)

Παράμετρος	Συνοπτικά στατιστικά στοιχεία	Ανταποκριθέντες ασθενείς (CR/CRi) N=80	Μη ανταποκριθέντες ασθενείς (NR) N=11
$C_{max}$ (μετάγραφα/μg)	Γεωμετρικός μέσος όρος (CV%), n	32.700 (163,4), 79	19.500 (123,7), 10
$T_{max}^{\ddagger}$ (ημέρα)	Διάμεσος [min;max], n	9,83 [0,0111, 27,8], 79	20,0 [0,0278, 62,7], 10
AUC <sub>0-28h</sub> (μετάγραφα/μg*ημέρα)	Γεωμετρικός μέσος όρος (CV%), n	300.000 (193,4), 78	210.000 (111,7), 8
$T_{1/2}$ (ημέρα)	Γεωμετρικός μέσος όρος (CV%), n	21,7 (196,8), 65	2,70 (154,4), 3
$T_{last}$	Διάμεσος [min;max], n	170 [17,8; 617], 80	28,8 [13,9; 376], 11

<sup>‡</sup>Ένα σύνολο 5 ασθενών είχε πρώιμη  $T_{max}$  (<1 ημέρες), η επόμενη χαμηλότερη τιμή  $T_{max}$  σημειώθηκε στις 5,7 ημέρες. Η πρώιμη  $T_{max}$  μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτική της πραγματικής μέγιστης έκπτυξης, αλλά μάλλον της ποσότητας του διαγονιδίου που υπάρχει στον καθετήρα από τον οποίο συνελέγη το δείγμα.



## Κυτταροκινητική σε ενήλικες ασθενείς με DLBCL

Στον Πίνακα 8 παρακάτω παρέχεται σύνοψη με τις παραμέτρους κυτταροκινητικής του tisagenlecleucel σε ενήλικες ασθενείς με DLBCL.

**Πίνακας 8** Παράμετροι κυτταροκινητικής του tisagenlecleucel σε ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό DLBCL κατά την κλινική ανταπόκριση κατά το μήνα 3

Παράμετρος	Συνοπτικά στατιστικά στοιχεία	Ανταποκριθέντες ασθενείς (CR και PR) N=35	Μη ανταποκριθέντες ασθενείς (SD/PD/Άγνωστο) N=58
C <sub>max</sub> (μετάγραφα/μg)	Γεωμετρικός μέσος όρος (CV%), n	6.210 (226,1), 35	5.100 (372,6), 51
T <sub>max</sub> (ημέρα)	Διάμεσος [min;max], n	9,83 [5,78; 16,8], 35	8,86 [3,04; 27,7], 51
AUC <sub>0-28ημ</sub> (μετάγραφα/μg*ημέρα)	Γεωμετρικός μέσος όρος (CV%), n	64.300 (156,1), 33	64.800 (301,1), 42
T <sub>1/2</sub> (ημέρα)	Γεωμετρικός μέσος όρος (CV%), n	91,3 (200,7), 22	15,4 (156,0), 34
T <sub>last</sub>	Median [min;max], n	289 [18,0; 693], 35	57,0 [16,0; 374], 48

### Κατανομή

Στους παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με ΟΛΛ Β-κυττάρων, το tisagenlecleucel έχει δειχθεί ότι υπάρχει στο αίμα και στο μυελό των οστών για διάστημα μεγαλύτερο των 2 ετών (μελέτη B2101J). Ο διαμερισμός αίματος προς μυελό των οστών του tisagenlecleucel στο μυελό των οστών ήταν το 47,2% εκείνου που υπήρχε στο αίμα κατά την ημέρα 28, ενώ κατά τους μήνες 3 και 6 κατανέμεται στο 68,3% και 69%, αντίστοιχα. (Μελέτες B2202 and B2205J). Το tisagenlecleucel επίσης κυκλοφορεί και παραμένει στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό στους παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με ΟΛΛ Β-κυττάρων (μελέτη B2101J) για έως και 1 έτος.

Στους ενήλικες ασθενείς με DLBCL (μελέτη C2201), το tisagenlecleucel έχει ανιχνευθεί για διάστημα έως και 2 έτη στο περιφερικό αίμα και μέχρι τον μήνα 9 στο μυελό των οστών για τους ανταποκριθέντες ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση. Ο διαμερισμός αίματος προς μυελό των οστών στο μυελό των οστών ήταν σχεδόν το 70% αυτού που υπήρχε στο αίμα κατά την ημέρα 28 και το 50% κατά το μήνα 3 τόσο στους ανταποκριθέντες όσο και στους μη ανταποκριθέντες ασθενείς.

### Αποβολή

Το προφίλ αποβολής του Kymriah περιλαμβάνει διεκθετική μείωση στο περιφερικό αίμα και το μυελό των οστών.

### Γραμμικότητα/μη-γραμμικότητα

Δεν υπάρχει εμφανής σχέση μεταξύ της δόσης και των AUC<sub>0-28ημ</sub> ή C<sub>max</sub>.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Ηλικιωμένοι

Τα διαγράμματα διασποράς των παραμέτρων κυτταροκινητικής έναντι της ηλικίας (22-76 έτη) δεν αποκάλυψαν σημαντική σχέση μεταξύ των παραμέτρων κυτταροκινητικής (AUC<sub>0-28ημ</sub> και C<sub>max</sub>) με τη ηλικία.

### Φύλο

Το φύλο δεν αποτελεί σημαντικό χαρακτηριστικό που επηρεάζει την έκπτυξη του tisagenlecleucel στους ασθενείς με ΟΛΛ Β-κυττάρων και DLBCL. Στην μελέτη B2202, 43% θήλεις και 57% άρρενες ασθενείς και στη μελέτη C2201 39% θήλεις και 61% άρρενες ασθενείς έλαβαν Kymriah.

### Φυλή/εθνικότητα

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία ότι η φυλή/εθνικότητα επηρεάζει την έκπτυξη του Kymriah στους παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με ΟΛΛ Β και DLBCL. Στις μελέτες B2202 και B2205J, το 79,8% των ασθενών ήταν Καυκάσιοι, το 7,7% Ασιάτες και το 12,5% ήταν ασθενείς άλλης εθνικότητας. Στη μελέτη C2201, το 88% των ασθενών ήταν Καυκάσιοι, το 4% Ασιάτες, το 4% Μαύροι ή Αφρικανικής Αμερικανικής καταγωγής, και 3 ασθενείς (3%) ήταν άγνωστης φυλής.

### Σωματικό βάρος

Σε ασθενείς με DLBCL, σε όλο το εύρος του βάρους (38,4 έως 186,7 kg), τα διαγράμματα διασποράς των παραμέτρων κυτταροκινητικής τα οποία μετρήθηκαν μέσω qPCR έναντι του βάρους δεν αποκάλυψαν καμία εμφανή σχέση μεταξύ των παραμέτρων κυτταροκινητικής με το βάρος.

### Προηγούμενη μεταμόσχευση

Η προηγούμενη μεταμόσχευση δεν επηρέασε την έκπτυξη /διατήρηση του Kymriah στους παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με ΟΛΛ Β-κυττάρων ή στους ασθενείς με DLBCL.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Η αξιολόγηση της μη κλινικής ασφάλειας του Kymriah εξέτασε τα θέματα ασφάλειας της πιθανής μη ελεγχόμενης κυτταρικής ανάπτυξης των T κυττάρων που έχουν υποστεί μεταγωγή *in vitro* και *in vivo* καθώς και τη δόσοεξαρτώμενη τοξικότητα, τη βιοκατανομή και τη διατήρηση. Βάσει αυτών των μελετών δεν εντοπίστηκαν τέτοιου είδους κίνδυνοι.

### Καρκινογένεση και μεταλλαξιογένεση

Οι δοκιμασίες γονοτοξικότητας και οι μελέτες καρκινογένεσης σε τρωκτικά δεν είναι κατάλληλες για να αξιολογήσουν τον κίνδυνο ένθετης μεταλλαξιογένεσης παρεμβολής για τα γενετικά τροποποιημένα προϊόντα κυτταρικής θεραπείας. Δεν υπάρχουν εναλλακτικά κατάλληλα ζωικά μοντέλα.

*In vitro* μελέτες έκπτυξης με τα θετικά για την πρωτεΐνη CAR T κύτταρα (Kymriah) από υγιείς δότες και ασθενείς δεν έδειξαν στοιχεία μετασχηματισμού και/ή αθανατοποίηση των T κυττάρων. *In vivo* μελέτες σε ανοσοκατεσταλμένους μύες δεν έδειξαν σημεία μη φυσιολογικής κυτταρικής ανάπτυξης ή σημεία κλωνικής κυτταρικής έκπτυξης για έως και 7 μήνες, γεγονός που αντιπροσωπεύει τη μεγαλύτερη σημαντική περίοδο παρατήρησης για τα μοντέλα ανοσοκατασταλμένων μυών. Πραγματοποιήθηκε μία γονιδιωματική ανάλυση της θέσης εισαγωγής του λεντικού φορέα για τα προϊόντα του Kymriah από 14 μεμονωμένους δότες (12 ασθενείς και 2 υγιείς εθελοντές). Δεν υπήρχαν στοιχεία επιλεκτικής ενσωμάτωσης κοντά σε γονίδια ενδιαφέροντος ή επιλεκτικής ανάπτυξης των κυττάρων που φέρουν θέσεις ενσωμάτωσης ενδιαφέροντος.

### Αναπαραγωγική τοξικότητα

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες μη κλινικής αναπαραγωγικής ασφάλειας καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα κατάλληλα ζωικά μοντέλα.

### Μελέτες σε ζώα νεαρής ηλικίας

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες νεανικής τοξικότητας.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Γλυκόζη  
Νάτριο Χλωριούχο  
Διάλυμα ανθρώπινης λευκοματίνης  
Δεξτράνη 40 για ενέσιμα  
Διμεθυλοσουλφοξείδιο  
Νάτριο γλυκονικά  
Νάτριο οξικό  
Κάλιο χλωριούχο  
Μαγνήσιο χλωριούχο  
Νάτριο Ν-ακετυλοτρυπτοφανικό  
Νάτριο καπρυλικό  
Αργίλιο  
Νερό για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

9 μήνες.

Το προϊόν θα πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά από την απόψυξη. Μετά την απόψυξη, το προϊόν δεν πρέπει να παραμένει για περισσότερο από 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου (20°C-25°C) και η έγχυση πρέπει να γίνεται εντός 30 λεπτών περιλαμβανομένης οποιασδήποτε διακοπής ώστε να διατηρείται η μέγιστη βιωσιμότητα του προϊόντος.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Να φυλάσσεται και να μεταφέρεται σε θερμοκρασία μικρότερη των -120°C σε περιέκτη για κρυογονική φύλαξη (Dewar) στην αέρια φάση του υγρού αζώτου.

Να φυλάσσεται στον αρχικό προστατευτικό φάκελο (Tyvek) που περιέχει την θήκη (κασέτα) που προστατεύει τον σάκο έγχυσης.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την απόψυξη του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη και ειδικός εξοπλισμός για τη χρήση, τη χορήγηση και την εμφύτευση**

Σάκοι έγχυσης από συμπολυμερές αιθυλενοοξικού βινυλίου (EVA) με σωλήνωση πολυβινυλοχλωριδίου (PVC) και διασύνδεση τύπου luer spike με σφράγιση με καπάκι luer-lock που περιέχουν είτε 10-30 mL (σάκοι 50 mL) ή 30-50 mL (σάκοι 250 mL) διασποράς κυττάρων.

Κάθε σάκος έγχυσης τοποθετείται σε μια θήκη από αλουμίνιο (κασέτα), μετά τοποθετείται σε πλαστικό σάκο περιτυλίγματος με απορροφητικά φύλλα και σφραγίζεται σε ένα προστατευτικό φάκελο (Tyvek).

Μία εξατομικευμένη θεραπευτική δόση αποτελείται από 1 έως 3 σάκους έγχυσης.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

### Επιθεώρηση και απόψυξη του(ων) σάκου(ων) έγχυσης

Μην αποψύξετε το προϊόν έως ότου είναι έτοιμο να χρησιμοποιηθεί.

Ο σάκος έγχυσης θα πρέπει να τοποθετείται μέσα σε ένα δεύτερο, αποστειρωμένο σάκο, και για να προστατεύονται οι θύρες από επιμόλυνση και για να αποφευχθεί διαρροή στην απίθανη περίπτωση διαρροής του σάκου. Το Kymgiah θα πρέπει να αποψύχεται στους 37°C χρησιμοποιώντας είτε υδατόλουτρο είτε μέθοδο ξηράς απόψυξης έως ότου ο πάγος να μην είναι ορατός στο σάκο της έγχυσης. Ο σάκος θα πρέπει να αφαιρείται αμέσως από τη συσκευή απόψυξης και να διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου (20°C-25°C) έως την έγχυση. Εάν για τη θεραπευτική δόση έχουν παραληφθεί περισσότεροι από ένας σάκοι έγχυσης, ο δεύτερος σάκος έγχυσης δεν θα πρέπει να αποψυχθεί μέχρι την έγχυση του περιεχομένου του πρώτου σάκου.

Το Kymgiah δεν θα πρέπει να τυγχάνει χειρισμού. Για παράδειγμα, το Kymgiah δεν θα πρέπει να πλένεται (να φυγοκεντρείται και επαναπαιωρείται σε νέο μέσο) πριν από την έγχυση.

Ο(ι) σάκος(οι) έγχυσης θα πρέπει να εξετάζεται(ονται) για τυχόν σκισίματα ή ρωγμές πριν από την απόψυξη. Εάν ο σάκος έγχυσης φαίνεται να έχει καταστραφεί ή να έχει διαρροή, δεν θα πρέπει να πραγματοποιηθεί έγχυση και θα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις τοπικές διαδικασίες βιοασφάλειας (βλ. παράγραφο 4.2).

### Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν για τη μεταφορά και την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος

Το Kymgiah θα πρέπει να μεταφέρεται εντός των εγκαταστάσεων σε κλειστούς άθραυστους και στεγανούς περιέκτες.

Το Kymgiah περιέχει ανθρώπινα γενετικά τροποποιημένα κύτταρα αίματος. Θα πρέπει να ακολουθούνται οι τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες βιοασφάλειας για τα προϊόντα που περιέχουν ανθρώπινα γενετικά τροποποιημένα κύτταρα για το αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα. Όλα τα υλικά που έχουν έρθει σε επαφή με το Kymgiah (στερεά και υγρά απόβλητα) πρέπει να διακινούνται και να απορρίπτονται ως δυνητικά μολυσματικά απόβλητα σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες βιοασφάλειας.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/18/1297/001

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ)  
ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ  
ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Γερμανία

**B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

• **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφαλείας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
  - οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

### **Βασικά στοιχεία**

#### Διαθεσιμότητα τοσιλιζουμάμπης και πιστοποίηση των κέντρων θεραπείας

Για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων που σχετίζονται με τη θεραπεία με KYMRIAH, ο ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσει ότι τα νοσοκομεία και τα συναφή τους κέντρα τα οποία χορηγούν KYMRIAH είναι ειδικά πιστοποιημένα σύμφωνα με το συμφωνηθέν πρόγραμμα ελεγχόμενης διανομής.

Ο ΚΑΚ πρέπει να διαπιστώσει επι τόπου, την άμεση πρόσβαση σε 4 δόσεις τοσιλιζουμάμπης για κάθε έναν ασθενή ως φαρμακευτική αγωγή για τη διαχείριση του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών πριν την υποβολή των ασθενών σε θεραπεία.

Το KYMRIAH θα διατίθεται μόνο στα νοσοκομεία και στα συναφή κέντρα τα οποία είναι πιστοποιημένα και μόνο αν οι επαγγελματίες υγείας που εμπλέκονται στη θεραπεία ενός ασθενούς έχουν ολοκληρώσει το εκπαιδευτικό πρόγραμμα.

Η διαθεσιμότητα της τοσιλιζουμάμπης σε όλα τα νοσοκομεία και τα συναφή κέντρα πρέπει να διασφαλίζεται από τον ΚΑΚ έως ότου μια εγκεκριμένη θεραπεία για το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών είναι διαθέσιμη στην ΕΕ.



## Εκπαιδευτικό πρόγραμμα

Πριν από την κυκλοφορία του KYMRIAΗ σε κάθε Κράτος Μέλος, ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει το περιεχόμενο και τη μορφή των εκπαιδευτικών υλικών με τις Αρμόδιες Εθνικές Αρχές.

### Εκπαιδευτικό πρόγραμμα για τους επαγγελματίες υγείας

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το KYMRIA, όλοι οι επαγγελματίες υγείας που αναμένεται να συνταγογραφήσουν, να διαθέσουν και να χορηγήσουν το KYMRIAΗ θα εφοδιαστούν με ένα έντυπο καθοδήγησης ώστε:

- να διευκολύνεται η αναγνώριση του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών και των σοβαρών νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών
- να διευκολύνεται η διαχείριση του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών και των σοβαρών νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών
- να εξασφαλίσει επαρκή παρακολούθηση των ΗΣΚ και σοβαρών νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών
- να διευκολύνεται την παροχή όλων των σχετικών πληροφοριών στους ασθενείς
- να εξασφαλιστεί ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα αναφέρονται επαρκώς και καταλλήλως
- να εξασφαλιστεί ότι παρέχονται λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με τη διαδικασία απόψυξης
- πριν από τη θεραπεία ενός ασθενούς, να βεβαιώνεται ότι 4 δόσεις τοσιλιζουμάμπης για κάθε ασθενή είναι διαθέσιμες στο κέντρο θεραπείας

### Εκπαιδευτικό πρόγραμμα για τους ασθενείς

Όστε να ενημερώνονται οι ασθενείς και να τους παρέχονται εξηγήσεις σχετικά με:

- Τους κινδύνους του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών
- Την ανάγκη να αναφέρουν τα συμπτώματα τους στον θεράποντα ιατρό τους αμέσως
- Την ανάγκη να παραμένουν κοντά στην τοποθεσία όπου τους χορηγήθηκε το Kymriah για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την έγχυση του Kymriah.
- Την ανάγκη να έχουν μαζί τους την κάρτα ασθενούς συνεχώς

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

<b>Περιγραφή</b>	<b>Αναμενόμενη ημερομηνία</b>
Μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS): Προκειμένου να χαρακτηριστεί περαιτέρω η ασφάλεια - συμπεριλαμβανομένης της μακροπρόθεσμης ασφάλειας - του Kymriah, ο αιτών θα πρέπει να διεξάγει και να υποβάλει μελέτη βασισμένη σε δεδομένα από μητρώο ασθενών με ALL και DLBCL.	Ενημερωτικές αναφορές: Ετήσιες εκθέσεις ασφαλείας και 5-ετείς ενδιάμεσες εκθέσεις  Τελική έκθεση των αποτελεσμάτων της μελέτης: Δεκέμβριος 2038
Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Προκειμένου να αξιολογηθεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Kymriah σε ασθενείς με ΟΛΛ ηλικίας κάτω των 3 ετών, ο αιτών θα πρέπει να διεξάγει και να υποβάλλει μελέτη βασισμένη σε δεδομένα από μητρώο ασθενών με ΟΛΛ.	Ενημερωτικές αναφορές: Θα περιλαμβάνονται στις ετήσιες αναφορές της μη παρεμβατικής PASS  Τελική έκθεση: Δεκέμβριος 2023
Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Προκειμένου να αξιολογηθεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα του Kymriah σε ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό DLBL, ο αιτών θα πρέπει να διεξάγει μία προοπτική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς με r/r DLBL βασισμένη σε δεδομένα από μητρώο με μέτρα έκβασης αποτελεσματικότητας σύμφωνα με τη μελέτη C2201, συμπεριλαμβανομένων των λεπτομερειών του χρόνου παρασκευής (π.χ. χρόνος από την τελευταία υποτροπή ή την επιβεβαίωση της κατάστασης ανθεκτικότητας, χρόνος από την απόφαση για θεραπεία έως τον χρόνο από την λευκαφαίρεση έως την έγχυση).	Ιούνιος 2022
Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Προκειμένου να χαρακτηριστεί περαιτέρω η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Kymriah στο υποτροπιάζον/ανθεκτικό DLBL, ο αιτών θα πρέπει να καταθέσει την 24μηνη παρακολούθηση των ασθενών στην κύρια κοορτή και 24μηνη παρακολούθηση όλων των ασθενών που έλαβαν έγχυση από την μελέτη C2201. Επιπλέον ο αιτών θα πρέπει να καταθέσει την τελική CSR περιλαμβανομένων 5 ετών παρακολούθησης.	Ενημερωτικές αναφορές: Σεπτέμβριος 2019, Νοέμβριος 2020  Τελική έκθεση: Αύγουστος 2023
Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): προκειμένου να αξιολογηθεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Kymriah σε ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό DLBL, ο αιτών θα πρέπει να καταθέσει τα αποτελέσματα της μελέτης CCTL019H2301 – ανοικτή, Φάσης III μελέτης του Kymriah έναντι της καθιερωμένης θεραπείας σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό επιθετικό μη –Hodgkin λέμφωμα B –κυττάρων.	Ιούνιος 2022

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΚΑΙ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΚΑΙ ΣΑΚΟΥ ΕΓΧΥΣΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Kymriah  $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$  διασπορά κυττάρων προς έγχυση  
tisagenlecleucel (CAR+ βιώσιμα T κύτταρα)

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Αυτόλογα ανθρώπινα T κύτταρα *ex vivo* γενετικά τροποποιημένα με χρήση ενός λεντικού φορέα που κωδικοποιεί έναν χμιαϊκό αντι-CD19 αντιγονικό υποδοχέα (CAR).  
Περιέχει  $1,2 \times 10^6$  έως  $6 \times 10^8$  CAR+ βιώσιμα T κύτταρα.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Επίσης περιέχει: γλυκόζη, νάτριο χλωριούχο, διάλυμα ανθρώπινης λευκωματίνης, δεξτράνη 40 για ενέσιμα, διμεθυλοσουλφοξείδιο, νάτριο γλυκονικό, νάτριο οξικό, κάλιο χλωριούχο, μαγνήσιο χλωριούχο, νάτριο N-ακετυλοτρυπτοφανικό, νάτριο καπρυλικό, αργίλιο, νερό για ενέσιμα. Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Διασπορά προς έγχυση  
10 mL-50 mL ανά σάκο.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδοφλέβια χρήση  
Μη χρησιμοποιείτε φίλτρο εξάντλησης λευκοκυττάρων

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Για αυτόλογη χρήση μόνο

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Να φυλάσσεται και να μεταφέρεται σε θερμοκρασία μικρότερη των -120°C. Μην αποψύχετε το προϊόν μέχρι να το χρησιμοποιήσετε.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Περιέχει γενετικά τροποποιημένα κύτταρα.

Να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες βιοασφάλειας.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/18/1297/001

10 – 50 ml

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Όνοματεπώνυμο:

Ημερομηνία γέννησης: {HH MMM EEEE}

SEC:

Παρτίδα:

Σάκος x από y

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δεν εφαρμόζεται

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

Δεν εφαρμόζεται

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή ή τον φροντιστή

### **Kymriah 1.2 x 10<sup>6</sup> – 6 x 10<sup>8</sup> διασπορά κυττάρων προς έγχυση** tisagenlecleucel (CAR+ βιώσιμα T κύτταρα)

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί (ή πριν χορηγηθεί στο παιδί σας) αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει μία Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς. Διαβάστε την προσεκτικά και ακολουθήστε τις οδηγίες που αναγράφονται.
- Να δείχνετε πάντοτε την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς στον γιατρό ή τον νοσηλευτή όταν τους βλέπετε ή εάν πηγαίνετε στο νοσοκομείο.
- Οι πληροφορίες σε αυτό το φυλλάδιο προορίζονται για εσάς ή για το παιδί σας – αλλά στο φυλλάδιο θα αναφέρεται μόνο «εσείς».

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Kymriah και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Kymriah
3. Πώς χορηγείται το Kymriah
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Kymriah
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Kymriah και ποια είναι η χρήση του**

##### **Τι είναι το Kymriah**

Το Kymriah, επίσης γνωστό ως tisagenlecleucel, έχει παρασκευαστεί χρησιμοποιώντας μερικά από τα δικά σας λευκά αιμοσφαίρια που ονομάζονται T κύτταρα. Τα T κύτταρα είναι σημαντικά τη σωστή λειτουργία του ανοσοποιητικού σας συστήματος. (την άμυνα του σώματος).

##### **Πώς δρα το Kymriah**

Τα T κύτταρα λαμβάνονται από το αίμα σας και τροποποιούνται γενετικά για να παρασκευαστεί το Kymriah. Ένα νέο γονίδιο εισάγεται στα T κύτταρα ώστε να μπορούν στη συνέχεια να βρουν τα κύτταρα που προκαλούν τον καρκίνο σας. Όταν το Kymriah εγχέεται στο αίμα σας, τα τροποποιημένα T κύτταρα θα βρουν τα καρκινικά κύτταρα και θα τα καταστρέψουν.

## **Για ποιες περιπτώσεις χρησιμοποιείται το Kymriah**

Το Kymriah χρησιμοποιείται για τη θεραπεία:

- **Της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας Β-κυττάρων (ΟΛΛ Β-κυττάρων)** - μία μορφή καρκίνου που επηρεάζει ορισμένους τύπους λευκών αιμοσφαιρίων. Το φάρμακο μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες ηλικίας έως 25 ετών με τη συγκεκριμένη μορφή καρκίνου.
- **Του διάχυτου από μεγάλα Β-κύτταρα λεμφώματος (DLBCL)** - μία άλλη μορφή καρκίνου που επηρεάζει ορισμένους τύπους λευκών αιμοσφαιρίων κυρίως στους λεμφαδένες. Το φάρμακο μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ενήλικες (ηλικίας 18 ετών ή μεγαλύτερους) με τη συγκεκριμένη μορφή καρκίνου.

Εάν έχετε οποιαδήποτε απορία σχετικά με τον τρόπο δράσης του Kymriah ή για το λόγο για τον οποίο σας συνταγογραφήθηκε αυτό το φάρμακο, ρωτήστε το γιατρό σας.

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Kymriah**

### **Δεν θα πρέπει να σας χορηγηθεί το Kymriah:**

- σε περίπτωση αλλεργίας σε οποιοδήποτε από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν πιστεύετε ότι μπορεί είστε αλλεργικός, συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Το Kymriah παρασκευάζεται από τα δικά σας λευκά αιμοσφαίρια και θα πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά σε εσάς.

### **Πριν σας χορηγηθεί το Kymriah θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν:**

- Υποβλήθηκατε σε μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων κατά τη διάρκεια των τελευταίων 4 μηνών. Ο γιατρός σας θα ελέγξει αν έχετε σημεία ή συμπτώματα της νόσου μοσχεύματος κατά του ξενιστή. Αυτό συμβαίνει όταν τα μεταμοσχευμένα κύτταρα επιτίθενται στο σώμα σας, προκαλώντας συμπτώματα όπως εξάνθημα, ναυτία, έμετο, διάρροια και κόπρανα με αίμα.
- Έχετε τυχόν πνευμονολογικά, καρδιολογικά προβλήματα ή προβλήματα με την αρτηριακή πίεση (χαμηλή ή αυξημένη).
- Παρατηρείτε ότι τα συμπτώματα του καρκίνου σας επιδεινώνονται. Αν έχετε λευχαιμία αυτό μπορεί να περιλαμβάνει πυρετό, αίσθημα αδυναμίας, αιμορραγία στα ούλα, εκχυμώσεις. Αν έχετε λέμφωμα, αυτό μπορεί να περιλαμβάνει ανεξήγητο πυρετό, αίσθημα αδυναμίας, νυκτερινές εφιδρώσεις, απότομη απώλεια βάρους
- Έχετε λοίμωξη. Η λοίμωξη θα αντιμετωπιστεί πριν από την έγχυση του Kymriah.
- Είχατε προσβληθεί ποτέ από ηπατίτιδα Β, ηπατίτιδα C ή από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας HIV.
- Είστε έγκυος, πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος (βλέπε παραγράφους «Κύηση και θηλασμός» και «Αντισύλληψη για τις γυναίκες και τους άνδρες» παρακάτω).
- Κάνατε εμβόλιο τους προηγούμενους 6 μήνες ή σχεδιάζετε να κάνετε ένα τους αμέσως επόμενους λίγους μήνες

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωση σας (ή εάν δεν είστε βέβαιος/η), ενημερώστε τον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το Kymriah.

## **Εξέταση και έλεγχοι**

### **Προτού σας χορηγηθεί το Kymriah ο γιατρός σας θα:**

- Ελέγξει του πνεύμονες, την καρδιά και την αρτηριακή σας πίεση.
- Ελέγξει για σημεία λοίμωξης. Οποιαδήποτε λοίμωξη θα αντιμετωπιστεί πριν από τη χορήγηση του Kymriah.
- Ελέγξει εάν ο καρκίνος σας επιδεινώνεται.
- Ελέγξει για σημεία της νόσου μοσχεύματος κατά του ξενιστή (GVHD), η οποία μπορεί να συμβεί μετά από μία μεταμόσχευση.
- Ελέγξει το αίμα σας για τα επίπεδα του ουρικού οξέος και για να προσδιορίσει πόσα καρκινικά κύτταρα υπάρχουν στο αίμα σας. Αυτό θα δείξει αν υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης μίας κατάστασης, η οποία ονομάζεται σύνδρομο λύσης του όγκου. Μπορεί να σας χορηγηθούν φάρμακα τα οποία θα βοηθήσουν στην πρόληψη αυτής της κατάστασης.
- Ελέγξει εάν έχετε λοίμωξη από ηπατίτιδα Β, ηπατίτιδα C ή HIV.

### **Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Kymriah αν έχετε ιστορικό:**

- Πυρετού, που μπορεί να είναι σύμπτωμα λοίμωξης. Ο γιατρός σας θα ελέγχει τακτικά τα αιμοδιαγράμματά σας καθώς ο αριθμός των αιμοσφαιρίων σας και άλλων συστατικών του αίματος μπορεί να μειωθεί.
- Μετρήστε τη θερμοκρασία σας δύο φορές την ημέρα για 3-4 εβδομάδες μετά την θεραπεία με Kymriah. Αν η θερμοκρασία σας είναι υψηλή, επισκεφθείτε αμέσως τον γιατρό σας.
- Ακραίας κόπωσης, αδυναμίας και δύσπνοιας, τα οποία μπορεί να είναι συμπτώματα έλλειψης ερυθρών αιμοσφαιρίων.
- Ευκολότερης αιμορραγίας ή μωλωπισμού, που μπορεί να είναι συμπτώματα χαμηλών επιπέδων των κυττάρων που ονομάζονται αιμοπετάλια.
- Μην δωρίσετε αίμα, όργανα, ιστούς ή κύτταρα για μεταμοσχεύσεις.
- Μπορεί να επηρεαστούν τα αποτελέσματα εξετάσεων για ορισμένους τύπους του ιού HIV - ρωτήσετε τον γιατρό σας σχετικά με αυτό.

## **Παιδιά και έφηβοι**

- Δεν έχουν γίνει επίσημες μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 ετών σε ΟΛΛ Β-κυττάρων Το Kymriah δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών για τη θεραπεία του DLBCL. Αυτό συμβαίνει διότι το Kymriah δεν έχει μελετηθεί στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα.

## **Άλλα φάρμακα και Kymriah**

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που σας έχουν χορηγηθεί χωρίς συνταγή. Αυτό συμβαίνει διότι άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Kymriah.

Συγκεκριμένα, δεν πρέπει να σας χορηγηθούν ορισμένα εμβόλια που ονομάζονται εμβόλια με ζωντανό μικροοργανισμό:

- στο διάστημα των 6 εβδομάδων πριν από τη χορήγηση ενός βραχέως κύκλου χημειοθεραπείας (που ονομάζεται χημειοθεραπεία εξάλειψης λεμφοκυττάρων ) που απαιτείται για την προετοιμασία του σώματός σας για τα κύτταρα του Kymriah.
- κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Kymriah.
- μετά από τη θεραπεία και ενώ το ανοσοποιητικό σας σύστημα βρίσκεται υπό ανάρρωση.

Μιλήστε με τον γιατρό σας εάν απαιτείται εμβολιασμός.

Πριν σας χορηγηθεί το Kymriah ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αν παίρνετε οποιαδήποτε φάρμακα που μπορεί να εξασθενήσουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα όπως τα κορτικοστεροειδή, καθώς αυτά τα φάρμακα μπορεί να παρέμβουν στο αποτέλεσμα του Kymriah.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο. Αυτό συμβαίνει διότι οι επιδράσεις του Kymriah στις έγκυες γυναίκες ή τις γυναίκες που θηλάζουν δεν είναι γνωστές, και μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο μωρό σας ή το νεογέννητο βρέφος/ νεογνό σας.

- Εάν μείνετε έγκυος ή πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος μετά από τη θεραπεία με το Kymriah, μιλήστε αμέσως με τον γιατρό σας.
- Θα σας δοθεί τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας. Το Kymriah θα πρέπει να χορηγείται μόνο εάν το αποτέλεσμα δείξει ότι δεν είστε έγκυος.

### **Αντισύλληψη για τις γυναίκες και τους άνδρες**

Συζητήστε την περίπτωση εγκυμοσύνης με τον γιατρό σας εάν έχετε λάβει Kymriah.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μην οδηγείτε, χρησιμοποιείτε βαριά μηχανήματα ή συμμετέχετε σε δραστηριότητες που απαιτούν συγκέντρωση και να είστε σε εγρήγορση για διάστημα 8 εβδομάδων μετά από τη χορήγηση του Kymriah. Το Kymriah μπορεί να προκαλέσει νευρολογικά προβλήματα όπως είναι η διαταραγμένη ή μειωμένη συνείδηση, η σύγχυση και οι επιληπτικές κρίσεις (παροξυσμοί).

### **Το Kymriah περιέχει νάτριο, διμέθυλοσουλφοξείδιο (DMSO) και δεξτράνη 40.**

Το φάρμακο αυτό περιέχει 24,3 έως 121,5 mg νατρίου σε κάθε δόση. Αυτό ισοδυναμεί με το 1 έως 6% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με την διατροφή για έναν ενήλικα. Αν δεν έχετε εκτεθεί προηγουμένως σε δεξτράνη ή DMSO θα πρέπει να παρακολουθείστε στενά κατά τα πρώτα λεπτά της περιόδου έγχυσης.

## **3. Πώς χορηγείται το Kymriah**

Το Kymriah θα σας χορηγείται πάντα από γιατρό.

Το Kymriah περιέχει ανθρώπινα κύτταρα αίματος. Συνεπώς, ο γιατρός σας που χειρίζεται το Kymriah θα λάβει τις κατάλληλες προφυλάξεις (με γάντια και γυαλιά) για να αποφευχθεί πιθανή μετάδοση μολυσματικών ασθενειών.

### **Δίνοντας αίμα για την παρασκευή του Kymriah**

Το Kymriah έχει παρασκευαστεί χρησιμοποιώντας τα δικά σας λευκά αιμοσφαίρια.

- Ο γιατρός σας θα συλλέξει κάποια ποσότητα από το δικό σας αίμα χρησιμοποιώντας έναν καθετήρα ο οποίος τοποθετείται στη φλέβα σας (μία διαδικασία που ονομάζεται λευκαφαίρεση). Μερικά από τα λευκά σας αιμοσφαίρια διαχωρίζονται από το αίμα σας και το υπόλοιπο αίμα επιστρέφεται στην φλέβα σας. Η διαδικασία θα διαρκέσει 3 έως 6 ώρες και μπορεί να χρειαστεί να επαναληφθεί.
- Τα λευκά σας αιμοσφαίρια καταψύχονται και αποστέλλονται για την παρασκευή του Kymriah. Η παρασκευή του Kymriah συνήθως διαρκεί 3 έως 4 εβδομάδες περίπου αλλά ο χρόνος μπορεί να ποικίλει.
- Πριν από τη χορήγηση του Kymriah, ο γιατρός σας ενδέχεται να σας χορηγήσει ένα είδος χημειοθεραπείας που ονομάζεται χημειοθεραπεία εξάλειψης λεμφοκυττάρων για μερικές ημέρες με σκοπό την προετοιμασία του σώματός σας.

### **Φάρμακα που χορηγούνται πριν από τη θεραπεία με Kymriah**

Εντός 30 έως 60 λεπτών πριν από τη χορήγηση του Kymriah ενδέχεται να σας χορηγηθούν και άλλα φάρμακα. Αυτό θα βοηθήσει στην πρόληψη των αντιδράσεων στην έγχυση και του πυρετού. Σε αυτά τα φάρμακα μπορεί να περιλαμβάνονται:

- Παρακεταμόλη
- Ένα αντιισταμινικό όπως είναι η διφαινυδραμίνη.

### **Πώς σας χορηγείται το Kymriah**

- Ο γιατρός σας θα ελέγξει ότι τα εξατομικευμένα αναγνωριστικά στοιχεία ασθενούς που αναγράφονται στον σάκο έγχυσης του Kymriah αντιστοιχούν σε εσάς.
- Ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει το Kymriah μέσω έγχυσης, πράγμα που σημαίνει ότι θα σας χορηγηθεί ως έγχυση μέσω σωλήνωσης στη φλέβα σας. Αυτό συνήθως διαρκεί λιγότερο από 1 ώρα.
- Το Kymriah αποτελεί εφάπαξ θεραπεία. Δεν θα σας χορηγηθεί ξανά.

### **Αφότου σας χορηγηθεί το Kymriah**

- Προγραμματίστε να μείνετε σε απόσταση μέχρι 2 ωρών από την κλινική ή το νοσοκομείο όπου υποβλήθήκατε σε θεραπεία για 4 εβδομάδες το λιγότερο μετά από την χορήγηση του Kymriah. Ο γιατρός σας θα σας συστήσει να επισκέπτεσθε καθημερινά το νοσοκομείο για 10 ημέρες το λιγότερο και θα αποφασίσει εάν χρειάζεται να παραμείνετε στο νοσοκομείο ως εσωτερικός ασθενής για τις πρώτες 10 ημέρες μετά την έγχυση. Αυτό γίνεται για να μπορεί ο γιατρός σας να ελέγχει εάν η θεραπεία σας δρα και να σας βοηθήσει εάν εμφανίσετε τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εάν χάσετε ένα ραντεβού, καλέστε το γιατρό σας ή το νοσοκομείο το συντομότερο δυνατό για να το προγραμματίσετε ξανά.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας** εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες αφού σας έχει χορηγηθεί έγχυση με Kymriah. Αυτές συνήθως παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια των πρώτων 8 εβδομάδων από την έγχυση, αλλά μπορεί να εμφανισθούν και αργότερα:

### **Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα**

- υψηλός πυρετός και ρίγη. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας κατάστασης που ονομάζεται σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών. Άλλα συμπτώματα του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών είναι η δυσκολία στην αναπνοή, η ναυτία, ο έμετος, η διάρροια, ο μυϊκός πόνος, ο πόνος στις αρθρώσεις, η χαμηλή αρτηριακή πίεση, ή η ζάλη/ελαφριά ζάλη. Αυτά τα συμπτώματα εμφανίζονται σχεδόν πάντα εντός των πρώτων 10 ημερών από την έγχυση.
- προβλήματα όπως αλλοιωμένη ή μειωμένη συνείδηση, παραλήρημα, σύγχυση, διέγερση, επιληπτικές κρίσεις, δυσκολία στην ομιλία και την κατανόηση του λόγου, απώλεια ισορροπίας.
- αίσθημα ζέστης, πυρετός, ρίγος ή τρέμουλο, πονόλαιμος ή στοματικά έλκη - μπορεί να είναι σημεία λοίμωξης

### **Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα**

- Ταχεία διάσπαση κυττάρων του όγκου που προκαλεί απελευθέρωση των περιεχομένων τους στην κυκλοφορία του αίματος. Αυτό μπορεί να παρέμβει στη λειτουργία διαφόρων οργάνων του σώματος, ιδιαίτερα των νεφρών, της καρδιάς και του νευρικού συστήματος.

### **Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται στη συνέχεια. Εάν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες γίνουν έντονες ή σοβαρές, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

**Πολύ συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- Χλωμό δέρμα, αδυναμία, δύσπνοια
- Έντονη ή παρατεταμένη αιμορραγία ή εκχυμώσεις
- Μειωμένα επίπεδα ενός ή περισσότερων τύπων αιμοσφαιρίων
- Απώλεια όρεξης, απώλεια βάρους
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων. (υψηλά επίπεδα: ουρικού οξέος, γλυκόζης. Χαμηλά επίπεδα: φωσφόρου, ασβεστίου, καλίου, μαγνησίου)
- Μεταβολές στα αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων που αναφέρουν πως λειτουργούν το ήπαρ και οι νεφροί (υψηλά επίπεδα: ηπατικών ενζύμων, χολερυθρίνης, κρεατινίνης)
- Δίψα
- Άγχος, ευερεθιστότητα
- Σύγχυση,
- Πονοκέφαλος
- Ζάλη
- Γρήγορος καρδιακός παλμός
- Χαμηλή ή αυξημένη αρτηριακή πίεση
- Λαχάνιασμα, δυσκολία στην αναπνοή, ταχεία αναπνοή, υγρό στους πνεύμονες
- Μελανά χείλη, παλάμες πόδια
- Βήχας
- Ναυτία, έμετος
- Κοιλιακός πόνος, δυσκοιλιότητα, διάρροια
- Δερματικό εξάνθημα
- Πόνοι στους μύες και τις αρθρώσεις, μυϊκοί σπασμοί, οσφυαλγία
- Μειωμένη παραγωγή ούρων, σκουρόχρωμα ούρα
- Κόπωση
- Δυσκολία στον ύπνο
- Πρησμένοι αστράγαλοι, άκρα πρόσωπο

**Συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

- Σημεία και συμπτώματα θρόμβων του αίματος
- Ερυθρά ή πορφυρά στίγματα κάτω από το δέρμα
- Πολύ σοβαρή φλεγμονή σε όλο το σώμα (λόγω του συνδρόμου ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού)
- Εγκεφαλικό επεισόδιο που προκαλεί για παράδειγμα αδυναμία, απώλεια της ισορροπίας, δυσκολία στην ομιλία, οπτική διαταραχή, δυσκολία στην κατάποση.
- Μη φυσιολογικό αποτέλεσμα αιματολογικών εξετάσεων (υψηλά επίπεδα: φωσφόρου, μαγνησίου, ενός ενζύμου που ονομάζεται αλκαλική φωσφατάση το οποίο βοηθά να εντοπισθεί ηπατική νόσος, D- διμερών του ινώδους, φερριτίνης ορού. Χαμηλά επίπεδα : νατρίου)
- Σπασμοί, επιληπτική κρίση (κρίσεις)
- Ακούσιο τρέμουλο
- Αίσθημα νυγμών η μούδιασμα επίσης στα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών
- Νευρικός πόνος
- Καρδιακής ανεπάρκειας, παύση καρδιακού παλμού
- Μη φυσιολογικός καρδιακός παλμός
- Εξάψεις
- Ρινορραγίες
- Φούσκωμα (κοιλιακή διάταση), συσσώρευση υγρού στην κοιλιακή χώρα
- Ξηροστομία, πόνος στο στόμα, αιμορραγία στο στόμα, φλεγμονή των ούλων
- Ίκτερος
- Φαγούρα
- Υπερβολική εφίδρωση, νυχτερινή εφίδρωση

- Γριπώδης συνδρομή
- Ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων
- Διαρροή υγρών από τα αιμοφόρα αγγεία στον περιβάλλοντα ιστό. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του σωματικού βάρους και δυσκολία στην αναπνοή

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Kymriah**

#### **Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση του σάκου έγχυσης μετά την EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσεται και μεταφέρεται σε θερμοκρασία μικρότερη των -120°C. Μην αποψύχετε το προϊόν μέχρι να είναι έτοιμο για χρήση.

Μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν ο σάκος έγχυσης έχει υποστεί βλάβη ή παρουσιάζει διαρροή.

Το φάρμακο αυτό περιέχει γενετικά τροποποιημένα κύτταρα αίματος. Θα πρέπει να ακολουθούνται οι τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες βιοασφάλειας για το αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα.

### **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Kymriah**

- Η δραστική ουσία του Kymriah ονομάζεται tisagenlecleucel. Κάθε σάκος έγχυσης του Kymriah περιέχει διασπορά κυττάρων tisagenlecleucel σε εξαρτώμενη από την παρτίδα συγκέντρωση αυτόλογων T-κυττάρων, τα οποία έχουν τροποποιηθεί γενετικά ώστε να εκφράζουν τον χημειοκίνητο αντι-CD19 αντιγονικό υποδοχέα (βιώσιμα CAR-θετικά T κύτταρα). 1-3 σάκοι περιέχουν συνολικά  $1.2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$  CAR+ βιώσιμα T cells.
- Τα άλλα συστατικά είναι γλυκόζη, νάτριο χλωριούχο, διάλυμα ανθρώπινης λευκωματίνης, δεξτράνη 40 για ενέσιμα, διμεθυλοσουλφοξείδιο, νάτριο γλυκονικό, νάτριο οξικό, κάλιο χλωριούχο, μαγνήσιο χλωριούχο, νάτριο N-ακετυλοτρυπτοφανικό, νάτριο καπρυλικό, αργίλιο, νερό για ενέσιμα. Βλ. παράγραφο 2, «Το Kymriah περιέχει νάτριο, διμέθυλοσουλφοξείδιο (DMSO) και δεξτράνη 40».

#### **Εμφάνιση του Kymriah και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Το Kymriah είναι μία διασπορά κυττάρων προς έγχυση. Παρέχεται ως σάκος έγχυσης, ο οποίος περιέχει μία θολή έως διαυγή, άχρωμη έως ελαφρώς κίτρινη διασπορά κυττάρων. Κάθε σάκος περιέχει 10 mL έως 50 mL διασποράς.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

**Παρασκευαστής**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 555

**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.  
Τηλ.: +48 22 375 4888

**Portugal**

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

**România**

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



**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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

## **Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:**

### Προετοιμασία του σάκου έγχυσης

Ο χρόνος απόψυξης του Kymgiah και ο χρόνος της έγχυσης θα πρέπει να συντονίζεται. Επιβεβαιώστε τον χρόνο έγχυσης εκ των προτέρων, και προσαρμόστε το χρόνο έναρξης για την απόψυξη ώστε το Kymgiah να είναι διαθέσιμο προς έγχυση όταν ο λήπτης είναι έτοιμος. Μόλις το Kymgiah έχει αποψυχθεί και βρίσκεται σε θερμοκρασία δωματίου (20°C-25°C), θα πρέπει να εγχέεται εντός 30 λεπτών προκειμένου να διατηρηθεί η μέγιστη βιωσιμότητα του προϊόντος, συμπεριλαμβανομένης τυχόν προσωρινής διακοπής κατά τη διάρκεια της έγχυσης.

Ο σάκος έγχυσης θα πρέπει να τοποθετείται μέσα σε ένα δεύτερο, αποστειρωμένο σάκο κατά τη διάρκεια της απόψυξης για να προστατεύονται οι θύρες από επιμόλυνση και για να αποφευχθεί διαρροή στην απίθανη περίπτωση διαρροής του σάκου. Το Kymgiah θα πρέπει να αποψύχεται στους 37°C χρησιμοποιώντας είτε υδατόλουτρο είτε μέθοδο ξηρής απόψυξης έως ότου ο πάγος να μην είναι ορατός στο σάκο έγχυσης. Ο σάκος θα πρέπει να αφαιρείται αμέσως από τη συσκευή απόψυξης και να διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου (20°C-25°C) έως την έγχυση. Εάν για τη δόση της θεραπείας έχουν παραληφθεί περισσότεροι από ένα σάκο έγχυσης, ο δεύτερος σάκος δεν θα πρέπει να αποψυχθεί μέχρι την έγχυση του περιεχομένου του προηγούμενου σάκου.

Το Kymgiah δεν θα πρέπει να τυγχάνει χειρισμού. Για παράδειγμα, το Kymgiah δεν θα πρέπει να πλένεται (να φυγοκεντρείται και επαναπαιωρείται σε νέο μέσο) πριν από την έγχυση.

Ο(ι) σάκος(οι) έγχυσης θα πρέπει να εξετάζεται(ονται) για τυχόν σκισίματα ή ρωγμές πριν από την απόψυξη. Εάν ο σάκος έγχυσης φαίνεται να έχει καταστραφεί ή να έχει διαρροή, δεν θα πρέπει να πραγματοποιηθεί έγχυση και θα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις τοπικές διαδικασίες βιοασφάλειας.

### Χορήγηση

Η ενδοφλέβια έγχυση του Kymgiah θα πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας με εμπειρία στους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς και προετοιμασμένοι για την αντιμετώπιση της αναφυλαξίας. Διασφαλίστε τουλάχιστον τέσσερις δόσεις τοσιλιζουμάμπης και ο εξοπλισμός επείγουσας ανάγκης να είναι διαθέσιμα πριν από την έγχυση και κατά τη διάρκεια της περιόδου ανάρρωσης.

Η ταυτότητα του ασθενούς θα πρέπει να αντιστοιχεί στα αναγνωριστικά στοιχεία του ασθενούς που αναγράφονται στο σάκο της έγχυσης. Το Kymgiah προορίζεται αποκλειστικά για αυτόλογη χρήση. Το Kymgiah θα πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση μέσω σωλήνωσης ενδοφλέβιας χορήγησης που δεν περιέχει λάτεξ, χωρίς φίλτρο εξάλειψης λευκοκυττάρων, σε περίπου 10 έως 20 mL ανά λεπτό με ροή βαρύτητας. Θα πρέπει να εγχέεται όλο το περιεχόμενο των σάκων έγχυσης. Για την πλήρωση της σωλήνωσης πριν από την έγχυση καθώς επίσης και για την έκπλυσή της μετά την έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αποστειρωμένο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0.9%). Όταν έχει εγχυθεί ολόκληρος ο όγκος του Kymgiah, θα πρέπει να γίνει έκπλυση του σάκου έγχυσης με 10 έως 30 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0.9%) με οπίσθια πλήρωση για να διασφαλιστεί η έγχυση όσο το δυνατό περισσότερων κυττάρων στον ασθενή.

### Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του Kymgiah

Το Kymgiah περιέχει γενετικά τροποποιημένα κύτταρα. Θα πρέπει να ακολουθούνται οι τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες βιοασφάλειας για την απόρριψη.

Όλα τα υλικά που έχουν έρθει σε επαφή με το Kymgiah (στερεά και υγρά απόβλητα) πρέπει να διακινούνται και να απορρίπτονται ως δυνητικά μολυσματικά απόβλητα σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες βιοασφάλειας.

Το Kymgiah θα πρέπει να μεταφέρεται εντός των εγκαταστάσεων σε κλειστούς άθραυστους και στεγανούς περιέκτες.

Το Kymgiah έχει παρασκευαστεί από αυτόλογο αίμα ασθενούς που συλλέγεται με λευκαφαίρεση. Το υλικό λευκαφαίρεσης του ασθενούς και το Kymgiah ενδέχεται να επιφέρουν κίνδυνο μετάδοσης μολυσματικών ιών προς τους επαγγελματίες υγείας που χειρίζονται το προϊόν. Κατά συνέπεια, οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να χρησιμοποιούν κατάλληλες προφυλάξεις (φορώντας γυαλιά και γάντια) κατά το χειρισμό του υλικού λευκαφαίρεσης ή του Kymgiah για την αποφυγή πιθανής μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων.