

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate.

DENUMIREA MEDICAMENTULUI: Kymriah dispersie perfuzabilă cu $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ celule. **INDICAȚII TERAPEUTICE:** Kymriah este indicat pentru tratamentul pacienților copii și adolescenți și pacienților adulți tineri, cu vârsta cuprinsă până la 25 ani inclusiv, cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B, refractară, în recădere post-transplant, în a doua recădere sau recăderi ulterioare și pacienților adulți cu limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractar (DLBCL), după două sau mai multe linii de terapie sistemică. **DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE:** Kymriah trebuie administrat într-un centru calificat de tratament. Terapia trebuie inițiată sub îndrumarea și supervizarea unui cadru medical experimentat în tratarea neoplaziilor hematologice și instruit pentru administrarea medicamentului și monitorizarea pacienților tratați cu Kymriah. Înainte de administrarea perfuziei, trebuie să fie disponibil tocilizumab și echipament de urgență per fiecare pacient pentru eventualitatea apariției sindromului de eliberare de citokine. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore. Kymriah este destinat exclusiv utilizării autologe. De regulă, fabricarea și eliberarea Kymriah durează 3-4 săptămâni. *Doze la pacienții copii și adolescenți și la pacienții adulți tineri, cu LAL cu celulă de tip B:* pentru pacienții cu o greutate corporală de 50 kg și sub: $0,2$ până la $5,0 \times 10^6$ celule T CAR viabile/kg corp; pentru pacienții cu o greutate corporală de peste 50 kg: $0,1$ până la $2,5 \times 10^8$ celule T CAR viabile (fără a fi în funcție de greutatea corporală). *Doze la pacienții adulți cu DLBCL:* $0,6$ până la 6×10^8 celule T CAR viabile (fără a fi în funcție de greutatea corporală). Se recomandă administrarea chimioterapiei de limfodepleție înainte de administrarea perfuziei cu Kymriah dacă, în intervalul de o săptămână de dinaintea administrării perfuziei, numărul de leucocite nu este ≤ 1000 celule/ μ l. Se recomandă perfuzarea Kymriah la 2 până la 14 zile de la finalizarea chimioterapiei de limfodepleție. Disponibilitatea Kymriah trebuie confirmată înainte de începerea regimului de limfodepleție. Dacă există o întârziere de peste 4 săptămâni între finalizarea chimioterapiei de limfodepleție și perfuzare și dacă numărul de leucocite este >1000 celule/ μ l, atunci pacientului trebuie să i se administreze din nou chimioterapie de limfodepleție înainte de a i se administra Kymriah. Pentru a reduce la minimum posibilele reacții acute asociate perfuziei, se recomandă ca pacienților să li se administreze tratament prealabil cu paracetamol și difenhidramină sau un alt medicament antihistaminic H1 cu aproximativ 30 până la 60 minute înainte de perfuzia Kymriah. Nu trebuie utilizați corticosteroizi decât în caz de urgență cu potențial letal. **GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI:** *Copii și adolescenți:* -LAL cu celulă de tip B: Nu au fost efectuate studii formale la pacienții copii cu vârsta sub 3 ani. -DLBCL: Siguranța și eficacitatea Kymriah la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date. *Vârșnici:* -LAL cu celulă de tip B: Nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea Kymriah la această categorie de pacienți. -DLBCL: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta peste 65 ani. *Pacienți seropozitivi pentru virusul hepatitei B (HBV), virusul hepatitei C (HCV) sau virusul imunodeficienței umane (HIV):* Nu există experiență privind producerea Kymriah la pacienții care obțin un rezultat pozitiv pentru infecții cu HIV, HBV sau HCV active. Materialul de leucafereză provenit de la acești pacienți nu va fi acceptat pentru fabricarea Kymriah. Trebuie efectuat screening pentru HBV, HCV și HIV în conformitate cu recomandările clinice înainte de colectarea celulelor pentru fabricarea medicamentului. **MOD DE ADMINISTRARE:** Kymriah este numai pentru administrare intravenoasă. Odată decongelat și ajuns la temperatura ambiantă (20°C - 25°C), Kymriah trebuie perfuzat în decurs de 30 minute pentru a menține nivelul maxim de viabilitate a medicamentului, inclusiv orice întrerupere pe durata perfuzării. Kymriah trebuie administrată prin perfuzare intravenoasă, printr-o tubulatură fără latex pentru administrare intravenoasă, fără filtru de depleție leucocitară, la aproximativ 10 până la 20 ml pe minut, prin curgere gravitațională. Trebuie perfuzat conținutul integral al pungii(ilor) de perfuzare. Pentru pregătirea tubulaturii, trebuie utilizată soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru injectare înainte de administrarea perfuziei și pentru clătire după administrarea acesteia. După perfuzarea volumului complet de Kymriah, punga de perfuzare trebuie clătită cu 10 până la 30 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), prin clătire inversă pentru a asigura

perfuzarea a cât mai multe celule la pacient. Dacă volumul de Kymriah care va fi administrat este ≤ 20 ml, se poate utiliza injectarea rapidă intravenos ca metodă alternativă de administrare. **CONTRAINDICAȚII:** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți; trebuie avute în vedere contraindicațiile privind chimioterapia de limfodepleție. **ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE PENTRU UTILIZARE:** *Trasabilitate:* Pentru a asigura trasabilitatea, numele produsului, numărul lotului și numele pacientului tratat trebuie păstrate pentru o perioadă de 30 ani. *Motive pentru amânarea tratamentului:* Reacții adverse grave nerezolvate (mai ales reacții pulmonare, cardiace sau hipotensiune arterială) determinate de chimioterapii anterioare; Infecție activă necontrolată; Boală activă grefă-contra-gazdă (GVHD); Agravare clinică semnificativă a leucemiei sau progresie rapidă a limfomului după chimioterapia de limfodepleție. *Donarea de sânge, organe, țesuturi și celule:* Pacienții tratați cu Kymriah nu trebuie să doneze sânge, organe, țesuturi sau celule. *Leucemie sau limfom activ al sistemului nervos central (SNC):* Există experiență limitată privind utilizarea Kymriah la pacienții cu leucemie activă a SNC și limfom activ al SNC. Prin urmare, la aceste categorii de pacienți nu a fost stabilit raportul risc/beneficiu asociat administrării Kymriah. *Sindromul de eliberare de citokine:* După perfuzarea Kymriah, s-a observat frecvent sindromul de eliberare de citokine, inclusiv evenimente letale sau cu potențial letal. În toate indicațiile, trebuie asigurat tratament adecvat profilactic și terapeutic împotriva infecțiilor. Trebuie asigurată rezolvarea completă a oricăror infecții existente. Infecții pot apărea și în timpul sindromului de eliberare de citokine și pot crește riscul unui eveniment letal. *Reacții adverse de natură neurologică:* Evenimentele neurologice, în special encefalopatie, stare de confuzie sau delir, apar frecvent în asocieri cu Kymriah și pot fi severe sau cu potențial letal. Pacienții trebuie monitorizați cu privire la evenimente neurologice. În cazul evenimentelor neurologice, pacienții trebuie diagnosticați și tratați în funcție de fiziopatologia existentă și în conformitate cu protocoalele locale. *Infecții și neutropenie febrilă:* Pacienții cu infecții active, necontrolate, nu trebuie să înceapă administrarea tratamentului cu Kymriah decât după rezolvarea infecțiilor. *Citopenie prelungită:* Pacienții pot prezenta în continuare citopenie timp de câteva săptămâni după chimioterapia de limfodepleție și perfuzarea Kymriah și trebuie tratați conform recomandărilor standard. *Neoplazii secundare:* Pacienții tratați cu Kymriah pot prezenta neoplazii secundare sau recidiva neoplaziei existente. Aceștia trebuie monitorizați pe toată durata vieții pentru a se identifica apariția neoplaziilor secundare. *Hipogamaglobulinemie:* Hipogamaglobulinemia și agamaglobulinemia pot apărea la pacienți după administrarea Kymriah. Nivelurile imunoglobulinei trebuie monitorizate după tratamentul cu Kymriah. *Sindromul lizei tumorale (TLS):* A fost observat ocazional TLS, care poate fi sever. Pentru a reduce la minimum riscul apariției TLS, pacienții cu valori crescute ale acidului uric sau cu încărcare tumorală mare trebuie să administreze, înainte de administrarea perfuziei cu Kymriah, alopurinol sau un medicament profilactic alternativ. *Boală concomitentă:* Au fost excluși din studii pacienții cu antecedente de tulburare activă a SNC sau insuficiență renală, hepatică, pulmonară sau cardiacă. *Transplant anterior de celule stem:* Nu se recomandă ca pacienților să li se administreze Kymriah în decurs de 4 luni de la un transplant alogen cu celule stem (SCT) din cauza riscului potențial ca Kymriah să agraveze GVHD. *Testare serologică:* În prezent, nu există experiență privind fabricarea Kymriah la pacienții care au obținut rezultate pozitive pentru HBV, HCV și HIV. Screening-ul pentru HBV, HCV și HIV trebuie efectuat în conformitate cu recomandările clinice înainte de recoltarea celulelor pentru fabricarea medicamentului. Reactivarea virusului hepatitei B (HBV) poate avea loc la pacienții tratați cu medicamentele direcționate împotriva celulelor B și pot determina apariția hepatitei fulminante, insuficienței hepatice și decesului. *Tratament anterior cu terapie anti CD19:* Nu se recomandă Kymriah dacă pacientul a prezentat recădere cu leucemie CD19-negativă după tratament anterior anti-CD19. **INTERACȚIUNI CU ALTE MEDICAMENTE ȘI ALTE FORME DE INTERACȚIUNE:** Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile farmacocinetice sau farmacodinamice între medicamente cu tisagenlecleucel. Nu a fost studiată formal administrarea concomitentă a medicamentelor cunoscute a inhiba funcția celulelor T. Administrarea steroizilor în doză mică conform algoritmului de tratare a sindromului de eliberare de citokine nu are niciun impact asupra expansiunii și persistenței celulelor CAR-T. *Vaccinuri vii:* Nu a fost studiată siguranța imunizării cu vaccinuri vii în timpul tratamentului cu Kymriah și după acesta. Vaccinarea cu vaccinuri vii nu este recomandată timp de minimum 6 săptămâni înainte de începerea chimioterapiei cu limfodepleție, în timpul tratamentului cu Kymriah și până la recuperarea imunitară după tratamentul cu Kymriah. **FERTILITATEA, SARCINA ȘI ALĂPTAREA:** Înainte de începerea tratamentului cu Kymriah trebuie verificată

prezența sarcinii la femeile la vârsta fertilă. A se vedea informațiile de prescriere privind chimioterapia de limfodepleție pentru informații privind necesitatea contracepției eficiente la pacienții care administrează chimioterapie de limfodepleție. Nu există date provenite din utilizarea Kymriah la femeile gravide. Nu se cunoaște dacă celulele Kymriah se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugar. Nu există date privind efectul Kymriah asupra fertilității.

EFECTE ASUPRA CAPACITĂȚII DE A CONDUCE VEHICULE ȘI DE A FOLOSI UTILAJE: Din cauza evenimentelor neurologice, inclusiv starea mentală sau convulsiile, pacienții cărora li s-a administrat Kymriah prezintă riscul unei stări alterate sau scăzute de conștiință sau coordonare în decurs de 8 săptămâni după perfuzare.

REAȚII ADVERSE: *Foarte frecvente ($\geq 1/10$):* infecții, anemie, hemoragie, neutropenie febrilă, neutropenie, trombocitopenie, sindrom de eliberare de citokine, hipogamaglobulinemie, apetit alimentar scăzut, hipokaliemie, hipofosfatasemie, hipocalcemie, hipomagneziemie, anxietate, delir, tulburare a somnului, cefalee, encefalopatie, aritmie, hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, tuse, hipoxie, dispnee, diaree, greață, vărsături, constipație, durere abdominală, erupții cutanate tranzitorii, artralgie, afectare renală acută, pirexie, fatigabilitate, edem, durere, frisoane, valori scăzute ale hemoglobinei, limfocitelor, leucocitelor, neutrofilelor, trombocitelor, valori crescute ale aspartat aminotransferazei. *Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$):* limfohistiocitoză hematofagocitică, leucopenie, pacitopenie, coagulopatie, limfopenie, reacție asociată perfuzării, boală grefă-contra-gazdă, hipalbuminemie, hiperglicemie, hiponatremie, hiperuricemie, supraîncărcare lichidiană, hipocalcemie, sindromul lizei tumorale, hiperkaliemie, hiperfosfatemie, hipernatremie, hipermagneziemie, amețeli, neuropatie periferică, tremor, disfuncție motorie, convulsii, tulburări de vorbire, nevralgie, ataxie, afectare vizuală, insuficiență cardiacă, stop cardiac, tromboză, sindromul permeabilității capilare, durere orofaringiană, edem pulmonar, congestie nazală, pleurezie, tahipnee, sindromul detresei respiratorii acute, stomatită, distensie abdominală, xerostomie, ascită, hiperbilirubinemie, prurit, eritem, hiperhidroză, transpirații nocturne, dorsalgie, mialgie, durere musculoscheletică, boală pseudo-gripală, astenie, sindromul disfuncției organelor multiple, valori crescute ale alaninaminotransferazei, valori crescute ale bilirubinei, scădere în greutate, valori crescute ale feritinei serice, valori scăzute ale fibrinogenului, valori crescute ale INR, valori crescute ale fibrin D dimer, timp prelungit de tromboplastină parțială activat, valori crescute ale fosfatazei alcaline, timp de protrombină prelungit. *Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$):* aplazia limfocitelor B, accident vascular ischemic, înroșire, infiltrat pulmonar.

PERIOADA DE VALABILITATE: 9 luni.

PRECAUȚII SPECIALE PENTRU PĂSTRARE: Se va păstra și transporta la temperaturi sub -120°C, de exemplu, într-un recipient pentru păstrare criogenică (Dewar) în faza gazoasă a azotului lichid. Se va păstra în caseta originală de protecție a pungii de perfuzare.

DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ: Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irlanda.

DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI: 23 august 2018.

DATA REVIZUIRII TEXTULUI: 18 iunie 2021. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.