

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kymriah 1,2 x 10⁶ bis 6 x 10⁸ Zellen Infusionsdispersion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Kymriah ist eine Immunzell-Therapie bestehend aus Tisagenlecleucel. Hierbei handelt es sich um autologe T-Zellen, die *ex vivo* mit einem lentiviralen Vektor, der für einen gegen CD19 gerichteten chimären Antigenrezeptor (CAR) kodiert, genetisch verändert wurden.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder Ethylvinylacetat(EVA)-Infusionsbeutel mit Kymriah enthält die Tisagenlecleucel-Zell-Dispersion in einer chargenabhängigen Konzentration an genetisch veränderten autologen T-Zellen, die einen gegen CD19 gerichteten chimären Antigenrezeptor exprimieren (CAR-positive lebensfähige T-Zellen) (siehe Abschnitt 4.2).

Die Konzentration der CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen ist abhängig von der Indikation und dem Körpergewicht des Patienten (für akute lymphatische B-Zell-Leukämie [ALL]). Die zelluläre Zusammensetzung und die finale Zellzahl variieren zwischen den einzelnen patientenspezifischen Chargen. Zusätzlich zu den T-Zellen können NK-Zellen vorhanden sein. Informationen zur Anzahl der CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen/ml und der Gesamtzellzahl im Arzneimittel sind in den chargenspezifischen Begleitdokumenten für Kymriah enthalten.

1 bis 3 Infusionsbeutel enthalten insgesamt 1,2 x 10⁶ bis 6 x 10⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 2,43 mg Natrium pro ml und 24,3 bis 121,5 mg Natrium pro Dosis.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionsdispersion.

Farblose bis leicht gelbliche Dispersion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kymriah wird angewendet zur Behandlung von:

- Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL).
- erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kymriah muss an einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden. Die Therapie sollte unter der Leitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal begonnen und überwacht werden, das Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen besitzt und für die Anwendung von Kymriah und das Management von Patienten, die mit Kymriah behandelt werden, geschult ist. Vor der Infusion müssen mindestens vier Dosen Tocilizumab zur Anwendung beim Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms und eine Notfallausrüstung verfügbar sein.

Kymriah ist nur zur autologen Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.4). Die Herstellung und die Freigabe von Kymriah dauern im Allgemeinen 3 bis 4 Wochen.

Dosierung

Dosierung bei Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL

- Bei Patienten mit einem Körpergewicht bis zu 50 kg: 0,2 bis 5×10^6 CAR-positive lebensfähige T-Zellen/kg Körpergewicht.
- Bei Patienten mit einem Körpergewicht über 50 kg: 0,1 bis $2,5 \times 10^8$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht).

Dosierung bei erwachsenen DLBCL-Patienten

- 0,6 bis 6×10^8 CAR-positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht).

Konditionierung vor der Behandlung (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion)

Vor der Infusion von Kymriah wird eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion empfohlen, außer die Anzahl der weißen Blutzellen (WBC, *white blood cell*) liegt eine Woche vor der Infusion bei ≤ 1.000 Zellen/ μl .

Es wird empfohlen, die Infusion mit Kymriah 2 bis 14 Tage nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchzuführen. Vor Einleitung der Lymphozytendepletion muss die Verfügbarkeit von Kymriah bestätigt sein. Wenn es zwischen dem Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und der Infusion zu einer Verzögerung von mehr als 4 Wochen kommt und die WBC-Anzahl bei > 1.000 Zellen/ μl liegt, sollte der Patient vor der Anwendung von Kymriah erneut mit einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion behandelt werden.

B-Zell-ALL

Es wird empfohlen, bei der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion folgendes Behandlungsschema anzuwenden:

- Fludarabin (täglich 30 mg/m² intravenös über 4 Tage) und Cyclophosphamid (täglich 500 mg/m² intravenös über 2 Tage, beginnend mit der ersten Fludarabin-Dosis).

Wenn es beim Patienten früher unter Cyclophosphamid zu einer hämorrhagischen Zystitis 4. Grades kam oder er auf ein Behandlungsschema mit Cyclophosphamid, das kurz vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchgeführt wurde, nicht anspricht, ist wie folgt vorzugehen:

- Cytarabin (täglich 500 mg/m² intravenös über 2 Tage) und Etoposid (täglich 150 mg/m² intravenös über 3 Tage, beginnend mit der ersten Cytarabin-Dosis).

DLBCL

Es wird empfohlen, bei der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion folgendes Behandlungsschema anzuwenden:

- Fludarabin (täglich 25 mg/m² intravenös über 3 Tage) und Cyclophosphamid (täglich 250 mg/m² intravenös über 3 Tage, beginnend mit der ersten Fludarabin-Dosis).

Wenn es beim Patienten früher unter Cyclophosphamid zu einer hämorrhagischen Zystitis 4. Grades kam oder er auf ein Behandlungsschema mit Cyclophosphamid, das kurz vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchgeführt wurde, nicht anspricht, ist wie folgt vorzugehen:

- Bendamustin (täglich 90 mg/m² intravenös über 2 Tage).

Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion kann entfallen, wenn die Anzahl der weißen Blutzellen (WBC) eines Patienten eine Woche vor der Kymriah-Infusion bei ≤ 1.000 Zellen/ μ l liegt.

Prämedikation

Zur Verminderung potenzieller akuter Infusionsreaktionen wird empfohlen, Patienten circa 30 bis 60 Minuten vor der Infusion von Kymriah Paracetamol und Diphenhydramin oder ein anderes H₁-Antihistaminikum zu geben. Kortikosteroide sollten zu keinem Zeitpunkt angewendet werden, außer bei einem lebensbedrohlichen Notfall (siehe Abschnitt 4.4).

Klinische Beurteilung vor der Infusion

Die Behandlung mit Kymriah sollte bei bestimmten Risikopatienten aufgeschoben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Überwachung nach der Infusion

- Die Patienten sollten die ersten 10 Tage nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines möglichen Zytokin-Freisetzungssyndroms, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Während der ersten 10 Tage nach der Infusion oder bei den ersten Anzeichen/Symptomen eines Zytokin-Freisetzungssyndroms und/oder von neurologischen Ereignissen sollten Ärzte eine Hospitalisierung in Betracht ziehen.
- Im Anschluss an die ersten 10 Tage nach der Infusion sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden.
- Die Patienten sollten angewiesen werden, mindestens 4 Wochen nach der Infusion in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung zu bleiben.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

B-Zell-ALL: Es wurden keine formalen Studien bei Kindern unter 3 Jahren durchgeführt.

DLBCL: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kymriah bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

B-Zell-ALL: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kymriah für diese Patientengruppe ist nicht erwiesen.

DLBCL: Für Patienten über 65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten, die seropositiv für Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) oder Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) sind

Es gibt keine Erfahrung mit der Herstellung von Kymriah für Patienten mit positiver Testung auf aktive HBV, HCV oder HIV. Daher wird Leukapheresat von diesen Patienten nicht für die Herstellung von Kymriah akzeptiert.

Art der Anwendung

Kymriah darf nur intravenös angewendet werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung und der Verabreichung des Arzneimittels

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte menschliche Blutzellen. Das medizinische Fachpersonal, das mit Kymriah umgeht, sollte daher angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen (Tragen von Handschuhen und Schutzbrille), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Vorbereitung für die Infusion

Vor der Infusion von Kymriah muss bestätigt werden, dass die Identität des Patienten mit den maßgeblichen patientenspezifischen Angaben auf dem/den Infusionsbeutel(n) übereinstimmt.

Das Auftauen von Kymriah und die Infusion müssen zeitlich aufeinander abgestimmt werden. Bitte beachten Sie die Angaben in Abschnitt 6.6 zur Kontrolle und dem Auftauen des Infusionsbeutels. Die Infusionsstartzeit muss im Voraus festgelegt werden, damit mit dem Auftauen so begonnen werden kann, dass Kymriah zur Verfügung steht, wenn der Patient für die Infusion bereit ist. Sobald Kymriah aufgetaut ist und Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) erreicht hat, sollte es innerhalb von 30 Minuten, einschließlich jeglicher Unterbrechung während der Infusion, infundiert werden, um die maximale Lebensfähigkeit des Zellproduktes zu erhalten.

Anwendung

Kymriah sollte als intravenöse Infusion durch einen latexfreien Infusionsschlauch ohne einen Leukozytendepletionsfilter als Schwerkraftinfusion mit einer Geschwindigkeit von circa 10 bis 20 ml pro Minute gegeben werden. Der gesamte Inhalt des/der Infusionsbeutel(s) ist zu infundieren. Der Schlauch sollte mit Kochsalzlösung zur Injektion (9 mg/ml; 0,9 %) vor der Infusion luftfrei befüllt und nach der Infusion gespült werden. Nach der Infusion des vollständigen Volumens von Kymriah sollte der Infusionsbeutel mit 10 bis 30 ml Kochsalzlösung zur Injektion (9 mg/ml; 0,9 %) nachgespült werden (*back priming*) um sicherzustellen, dass dem Patienten so viele Zellen wie möglich infundiert werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die Gegenanzeigen der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion sind zu beachten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gründe für einen Aufschub der Behandlung

Wegen der Risiken bei einer Behandlung mit Kymriah sollte die Infusion aufgeschoben werden, wenn für einen Patienten eine der folgenden Bedingungen zutrifft:

- Noch andauernde, schwerwiegende Nebenwirkungen (insbesondere pulmonale Nebenwirkungen, kardiale Nebenwirkungen oder Hypotonie) aufgrund vorangegangener Chemotherapien.
- Aktive unkontrollierte Infektion.
- Aktive Graft-versus-Host-Reaktion (*graft-versus-host disease*, GvHD).
- Klinisch signifikante Verschlechterung der Leukämie last oder des Lymphoms nach Chemotherapie zur Lymphozytendepletion.

Spenden von Blut, Organen, Geweben und Zellen

Mit Kymriah behandelte Patienten dürfen kein Blut und keine Organe, Gewebe und Zellen für Transplantationen spenden.

Leukämie oder Lymphom mit Befall des zentralen Nervensystems (ZNS)

Bei Patienten mit aktiver ZNS-Leukämie und aktivem ZNS-Lymphom liegen nur begrenzte Erfahrungen für die Anwendung von Kymriah vor. Daher ist das Risiko-Nutzen-Verhältnis von Kymriah bei diesen Patientengruppen nicht bekannt.

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Das Zytokin-Freisetzungssyndrom, einschließlich tödlicher oder lebensbedrohlicher Ereignisse, wurde nach der Infusion von Kymriah häufig beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). In nahezu allen Fällen trat das Zytokin-Freisetzungssyndrom zwischen 1 und 10 Tagen (medianer Zeitpunkt des Auftretens nach 3 Tagen) nach der Infusion von Kymriah auf. Die mediane Dauer bis zum Abklingen des Zytokin-Freisetzungssyndroms lag bei 7 Tagen.

Symptome des Zytokin-Freisetzungssyndroms sind unter anderem hohes Fieber, Schüttelfrost, Myalgie, Arthralgie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Diaphoresis, Ausschlag, Anorexie, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Hypotonie, Enzephalopathie, Dyspnoe, Tachypnoe und Hypoxie. Zusätzliche Nebenwirkungen, die die Organsysteme betreffen, wurden beobachtet, darunter vorübergehende Herzinsuffizienz und Arrhythmie, Niereninsuffizienz, erhöhte Serumkonzentration von Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) und Bilirubin. In einigen Fällen wurde im Rahmen des Zytokin-Freisetzungssyndroms über disseminierte intravasale Gerinnung (*disseminated intravascular coagulation*, DIC) mit niedrigen Fibrinogenspiegeln, Kapillarlecksyndrom (*capillary leak syndrome*, CLS) und hämophagozytische Lymphohistiozytose/Makrophagen-Aktivierungssyndrom (HLH/MAS) berichtet. Patienten sind engmaschig auf Anzeichen oder Symptome dieser Ereignisse, einschließlich Fieber, zu überwachen.

Risikofaktoren für ein schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL sind eine vor der Infusion bestehende hohe Tumorlast, unkontrollierte oder schnell zunehmende Tumorlast nach Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, aktive Infektion und früh nach der Infusion von Kymriah einsetzendes Fieber oder Zytokin-Freisetzungssyndrom. Die Risikofaktoren zur Entstehung eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms bei erwachsenen DLBCL-Patienten sind nicht bekannt.

Bei allen Indikationen sollte eine entsprechende prophylaktische und therapeutische Behandlung von Infektionen vorgenommen und ein vollständiger Rückgang aller bestehender Infektionen sichergestellt werden. Auch im Rahmen des Zytokin-Freisetzungssyndroms können Infektionen auftreten und das Risiko für ein tödlich verlaufendes Ereignis erhöhen.

Behandlung des Kymriah-assoziierten Zytokin-Freisetzungssyndroms

Die Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms erfolgt ausschließlich anhand der klinischen Ausprägung und entsprechend des in Tabelle 1 aufgeführten Behandlungsalgorithmus beim Zytokin-Freisetzungssyndrom. Bei mittelschwerem oder schwerem Zytokin-Freisetzungssyndrom, das auf Kymriah zurückzuführen war, wurde eine gegen IL-6 gerichtete Therapie wie Tocilizumab angewendet. Mindestens vier Dosen Tocilizumab müssen vor der Infusion von Kymriah für eine mögliche Anwendung vor Ort verfügbar sein. Kortikosteroide können in lebensbedrohlichen Notfällen angewendet werden. Nach Gabe von Tocilizumab und Kortikosteroiden expandiert Tisagenlecleucel weiter und bleibt nach der Anwendung von Tocilizumab und Kortikosteroiden erhalten. Patienten mit einer klinisch signifikanten kardialen Dysfunktion sollten nach intensivmedizinischen Standards betreut und Maßnahmen wie eine Echokardiographie sollten in Betracht gezogen werden. Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-Antagonisten werden zur Behandlung eines Kymriah-assoziierten Zytokin-Freisetzungssyndroms nicht empfohlen.

Tabelle 1 Behandlungsalgorithmus beim Zytokin-Freisetzungssyndrom

Schweregrad des Zytokin-Freisetzungssyndroms	Behandlung
<p>Prodromalsyndrom: Leichtes Fieber, Müdigkeit, Anorexie</p>	<p>Beobachtung; Ausschluss einer Infektion; Gabe von Antibiotika gemäß nationaler Leitlinien, falls neutropenisch; symptomatische Unterstützung.</p>
<p>Zytokin-Freisetzungssyndrom, das eine geringe Intervention erforderlich macht – eines oder mehrere der folgenden Symptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Hohes Fieber – Hypoxie – Leichte Hypotonie 	<p>Falls erforderlich, Gabe von Antipyretika, Sauerstoff, intravenöse Flüssigkeitszufuhr und/oder niedrigdosierte Vasopressoren.</p>
<p>Zytokin-Freisetzungssyndrom, das eine moderate bis aggressive Intervention erforderlich macht – eines oder mehrere der folgenden Symptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Hämodynamische Instabilität trotz intravenös gegebener Flüssigkeiten und vasopressorischer Unterstützung – Zunehmende Atemnot einschließlich pulmonaler Infiltration, erhöhtem Sauerstoffbedarf einschließlich High-Flow-Sauerstofftherapie und/oder Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung – Rasche Verschlechterung des klinischen Zustands 	<ul style="list-style-type: none"> • Falls erforderlich, Gabe von hochdosierten oder multiplen Vasopressoren, Sauerstoff, mechanische Beatmung und/oder weitere unterstützende Behandlung. • Gabe von Tocilizumab. <ul style="list-style-type: none"> - Patientengewicht unter 30 kg: 12 mg/kg intravenös über 1 Stunde - Patientengewicht ab 30 kg: 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde (Höchstdosis 800 mg) <p>Falls keine klinische Verbesserung auftritt, gegebenenfalls Wiederholung der Gabe von Tocilizumab nach frühestens 8 Stunden.</p> <p>Wenn auf die zweite Dosis von Tocilizumab kein Ansprechen beobachtet wird, kann eine dritte Dosis Tocilizumab oder eine alternative Methode zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms in Betracht gezogen werden.</p> <p>Maximal können 4 Dosen Tocilizumab gegeben werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei ausbleibender klinischer Verbesserung innerhalb von 12 bis 18 Stunden nach der ersten Dosis Tocilizumab oder bei einer Verschlechterung zu jedem Zeitpunkt: Gabe von 2 mg/kg Methylprednisolon als Initialdosis, danach 2 mg/kg pro Tag, solange bis keine Vasopressoren und High-Flow-Sauerstofftherapie mehr benötigt wird, danach Reduktion.

Neurologische Nebenwirkungen

Unter Kymriah kann es häufig zu neurologischen Ereignissen kommen, insbesondere zu Enzephalopathie, Verwirrheitszuständen oder Delirium, die von schwerer oder lebensbedrohlicher Ausprägung sein können (siehe Abschnitt 4.8). Andere Manifestationen beinhalten Krampfanfälle, Aphasie und Sprachstörungen. Mehrheitlich traten neurologische Ereignisse innerhalb von 8 Wochen nach der Infusion von Kymriah auf und waren von vorübergehender Natur. Im Median betrug die Zeit bis zum Auftreten neurologischer Ereignisse 7 Tage bei B-Zell-ALL und DLBCL. Die Zeit bis zum Abklingen betrug im Median 7 Tage bei B-Zell-ALL und 12 Tage bei DLBCL. Neurologische Ereignisse können während des Zytokin-Freisetzungssyndroms, nach dem Abklingen des Zytokin-Freisetzungssyndroms oder bei Abwesenheit eines Zytokin-Freisetzungssyndroms einsetzen.

Patienten sollten hinsichtlich neurologischer Ereignisse überwacht werden. Bei einem Auftreten von neurologischen Ereignissen sollte eine sorgfältige Diagnosestellung erfolgen und es sollte eine Behandlung abhängig von der zugrundeliegenden Pathophysiologie und entsprechend dem lokalen Versorgungsstandard durchgeführt werden.

Infektionen und febrile Neutropenie

Bei Patienten mit einer aktiven, unkontrollierten Infektion sollte die Behandlung mit Kymriah erst nach dem Abklingen der Infektion eingeleitet werden. Abhängig vom Ausmaß der vorangegangenen Immunsuppression sollte vor der Infusion von Kymriah die Infektionsprophylaxe gemäß den Standardleitlinien erfolgen.

Bei Patienten traten nach der Infusion von Kymriah häufig schwerwiegende Infektionen auf, einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Infektionen (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Infektionen überwacht und entsprechend behandelt werden. Gegebenenfalls sollten prophylaktisch Antibiotika angewendet werden und Kontrolluntersuchungen sollten vor und während der Behandlung mit Kymriah erfolgen. Es ist bekannt, dass Infektionen den Verlauf und die Behandlung eines gleichzeitig bestehenden Zytokin-Freisetzungssyndroms erschweren.

Bei Patienten wurde nach der Infusion von Kymriah häufig eine febrile Neutropenie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8), die mit einem Zytokin-Freisetzungssyndrom einhergehen kann. Bei einer febrilen Neutropenie sollte die Infektion untersucht und je nach medizinischer Situation entsprechend mit Breitbandantibiotika, Flüssigkeitszufuhr und anderen unterstützenden Maßnahmen behandelt werden.

Bei Patienten, bei denen unter Kymriah eine komplette Remission erreicht wurde, können die resultierenden niedrigen Immunglobulinspiegel das Infektionsrisiko erhöhen. In Abhängigkeit vom Alter und den spezifischen Leitlinien sollte auf Anzeichen und Symptomen von Infektionen geachtet werden.

Länger anhaltende Zytopenien

Nach der Infusion von Kymriah kann es bei Patienten über mehrere Wochen hinweg zu Zytopenien kommen und diese sollten gemäß den Standardleitlinien behandelt werden. Bei der Mehrheit der Patienten, die nach der Behandlung mit Kymriah an Tag 28 Zytopenien aufwiesen, verringerte sich der Schweregrad innerhalb von drei Monaten nach der Behandlung auf Grad 2 oder darunter. Eine länger anhaltende Neutropenie geht mit einem erhöhten Infektionsrisiko einher. Während der ersten 3 Wochen nach der Infusion von Kymriah oder während eines noch bestehenden Zytokin-Freisetzungssyndroms wird die Gabe von myeloischen Wachstumsfaktoren, insbesondere von Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (*granulocyte macrophage-colony stimulating factor*, GM-CSF), die das Potenzial besitzen, Symptome eines Zytokin-Freisetzungssyndroms zu verschlechtern, nicht empfohlen.

Sekundäre Malignome

Patienten, die mit Kymriah behandelt werden, können sekundäre Malignome oder ein Rezidiv ihres Krebses entwickeln. Sie sollten lebenslang auf sekundäre Malignome überwacht werden. Für den Fall, dass ein sekundäres Malignom auftritt, sollte das Unternehmen kontaktiert werden, um Anweisungen zur Entnahme von Patientenproben für eine Untersuchung zu erhalten.

Hypogammaglobulinämie

Hypogammaglobulinämie und Agammaglobulinämie können bei Patienten auftreten, bei denen es nach der Infusion von Kymriah zu einer kompletten Remission kommt. Nach der Behandlung mit Kymriah sollten die Immunglobulinspiegel überwacht werden. Bei Patienten mit niedrigen Immunglobulinspiegeln sollten je nach Alter und Leitlinien präventive Maßnahmen wie Vorbeugung von Infektionen, Antibiotikaphylaxe und Immunglobulin-Ersatztherapie getroffen werden.

Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit der Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen während oder nach der Kymriah-Behandlung wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit viralen Lebendimpfstoffen wird nicht empfohlen für mindestens 6 Wochen vor dem Beginn einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, während der Behandlung mit Kymriah und bis zur Wiederherstellung des Immunsystems nach der Behandlung mit Kymriah (siehe Abschnitt 4.5).

Tumor-Lyse-Syndrom (TLS)

Ein TLS, das einen schweren Verlauf nehmen kann, wurde gelegentlich beobachtet. Zur Verringerung des Risikos des TLS sollten Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten oder hoher Tumorlast vor der Infusion von Kymriah Allopurinol oder eine alternative Prophylaxe erhalten. Anzeichen und Symptome eines TLS sollten überwacht werden und bei einem Auftreten entsprechend der Standardleitlinien behandelt werden.

Begleiterkrankungen

Patienten mit aktiven ZNS-Erkrankungen in der Vorgeschichte oder mit eingeschränkter Funktion von Nieren, Leber, Lunge oder Herz wurden von den Studien ausgeschlossen. Diese Patienten sind wahrscheinlich anfälliger auf die unten beschriebenen Nebenwirkungen und benötigen daher eine besondere Überwachung.

Vorherige Knochenmarktransplantation

Bei Patienten, die sich einer allogenen Stammzelltransplantation (SZT) unterzogen haben, wird empfohlen, Kymriah frühestens 4 Monate danach zu geben, da das potenzielle Risiko besteht, dass unter Kymriah eine Verschlimmerung der GvHD eintreten kann. Die Leukapherese zur Herstellung von Kymriah sollte frühestens 12 Wochen nach einer allogenen SZT erfolgen.

HBV-Reaktivierung

Bei Patienten, die mit gegen B-Zellen gerichteten Arzneimitteln behandelt werden, kann es zu einer Reaktivierung von HBV kommen, die in manchen Fällen zu einer fulminant verlaufenden Hepatitis, Leberversagen und zum Tod führt.

Es gibt zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Erfahrung mit der Herstellung von Kymriah für Patienten mit positiver Testung auf HBV, HCV und HIV.

Vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung hat ein Screening auf HBV, HCV und HIV in Übereinstimmung mit den klinischen Leitlinien zu erfolgen.

Frühere Anti-CD19-Therapie

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Kymriah bei Patienten, die zuvor eine gegen CD19 gerichtete Therapie erhalten haben, vor. Kymriah wird nicht empfohlen, wenn der Patient nach einer vorausgegangenen Anti-CD19-Therapie ein Rezidiv mit einer CD19-negativen Erkrankung entwickelt hat.

Beeinträchtigung serologischer Untersuchungen

Da der zur Herstellung von Kymriah verwendete lentivirale Vektor und HIV kurze Abschnitte an identischer genetischer Information aufweisen, können einige kommerzielle, zum Nachweis von HIV verwendete Nukleinsäuretests (*nucleic acid test*, NAT) zu einem falsch positiven Ergebnis führen.

Natrium- und Kaliumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 24,3 bis 121,5 mg Natrium pro Dosis, entsprechend 1 bis 6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „kaliumfrei“.

Gehalt an Dextran 40 und Dimethylsulfoxid (DSMO)

Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Dextran 40 und 82,5 mg Dimethylsulfoxid (DMSO) pro ml. Von jedem dieser Inhaltsstoffe ist bekannt, dass er nach parenteraler Anwendung möglicherweise anaphylaktische Reaktionen auslösen kann. Patienten, die Dextran und DMSO vorher nicht ausgesetzt waren, sollten in den ersten Minuten nach Start der Infusion genau beobachtet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Tisagenlecleucel durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie die Funktion von T-Zellen hemmen, wurde nicht untersucht. Die Gabe niedrig dosierter Steroide im Rahmen der Behandlung eines Zytokin-Freisetzungssyndroms beeinflusst nicht die Expansion und Persistenz der CAR-T-Zellen. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie die Funktion von T-Zellen stimulieren, wurde nicht untersucht und die Auswirkungen sind nicht bekannt.

Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen während oder nach einer Behandlung mit Kymriah wurde nicht untersucht. Mindestens 6 Wochen vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, während der Behandlung mit Kymriah und bis zur immunologischen Regeneration nach der Behandlung mit Kymriah wird die Impfung mit viralen Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Verhütung bei Männern und Frauen

Vor Behandlungsbeginn mit Kymriah muss bei Frauen im gebärfähigen Alter der Schwangerschaftsstatus erhoben werden.

Informationen über die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütung bei Patienten, die eine lymphozytendepletierende Chemotherapie erhalten, finden Sie in den Fachinformationen der verwendeten lymphozytendepletierenden Chemotherapeutika.

Die Expositionsdaten reichen nicht aus, um eine Empfehlung zur Dauer der Verhütung nach der Behandlung mit Kymriah abzugeben.

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Kymriah bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien mit Kymriah durchgeführt, um zu beurteilen, ob die Anwendung bei Schwangeren zu einer Schädigung des Fötus führen kann (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Kymriah das Potenzial besitzt über die Plazenta auf den Fötus übertragen zu werden und beim Fötus Toxizitäten, einschließlich B-Lymphozytenmangel, verursachen kann. Die Anwendung von Kymriah während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Schwangere sollten über die potenziellen Risiken für den Fötus aufgeklärt werden. Eine Schwangerschaft nach einer Therapie mit Kymriah sollte mit dem behandelnden Arzt besprochen werden. Bei Schwangeren, die Kymriah erhalten haben, kann es zu einer Hypogammaglobulinämie kommen. Bei Neugeborenen von Müttern, die mit Kymriah behandelt worden sind, ist die Untersuchung der Immunglobulinspiegel angezeigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Kymriah-Zellen in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Stillende Frauen sollten über das mögliche Risiko für den gestillten Säugling aufgeklärt werden.

Nach der Anwendung von Kymriah sollte das Stillen mit dem behandelnden Arzt besprochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Kymriah auf die Fertilität vor. Die Auswirkungen von Kymriah auf die männliche oder weibliche Fertilität wurde in tierexperimentellen Studien nicht untersucht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Kymriah hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Aufgrund des Potenzials für neurologische Ereignisse, einschließlich verändertem mentalen Zustand oder Krampfanfällen, besteht bei Patienten, die Kymriah erhalten, in den ersten 8 Wochen nach der Infusion das Risiko einer Veränderung oder Einschränkung des Bewusstseinszustands oder der Koordination.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

B-Zell-ALL

Die häufigsten nicht hämatologischen Nebenwirkungen waren Zytokin-Freisetzungssyndrom (77 %), Infektionen (65 %), Hypogammaglobulinämie (47 %), Fieber (40 %) und verminderter Appetit (39 %).

Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 wurden bei 88 % der Patienten berichtet. Die häufigste nicht hämatologische Nebenwirkung vom Grad 3 und 4 war Zytokin-Freisetzungssyndrom (47 %).

Die häufigsten hämatologischen Laborwertabweichungen vom Grad 3 und 4 waren verringerte weiße Blutzellen (99 %), verringerte Neutrophile (95 %), verringerte Lymphozyten (95 %), verringerte Thrombozyten (77 %) und verringertes Hämoglobin (53 %).

In den ersten 8 Wochen nach der Infusion waren Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 häufiger zu beobachten (83 % der Patienten) als nach der 8. Woche nach Infusion (46 % der Patienten).

DLBCL

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen traten bei 111 Patienten auf, denen im Rahmen einer globalen multizentrischen internationalen Studie Kymriah infundiert wurde, und zwar in der noch andauernden klinischen Zulassungsstudie CCTL019C2201.

Die häufigsten nicht hämatologischen Nebenwirkungen waren Zytokin-Freisetzungssyndrom (58 %), Infektionen (54 %), Fieber (35 %), Diarrhö (32 %), Übelkeit (29 %), Hypotonie (26 %) und Müdigkeit (26 %).

Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 wurden bei 89 % der Patienten berichtet. Die häufigsten nicht hämatologischen Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 waren Infektionen (32 %) und Zytokin-Freisetzungssyndrom (22 %).

Die häufigsten (> 25 %) hämatologischen Laborwertabweichungen vom Grad 3 und 4 waren verringerte Lymphozytenzahl (95 %), verringerte Neutrophilenzahl (81 %), verringerte Anzahl weißer Blutzellen (77 %), verringertes Hämoglobin (59 %) und verringerte Thrombozytenzahl (55 %).

In den ersten 8 Wochen nach der Infusion waren Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 häufiger zu beobachten (85 %) als nach der 8. Woche nach Infusion (49 %).

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen wurden bei 75 und 111 Patienten in den laufenden multizentrischen Zulassungsstudien (CCTL019B2202 und CCTL019C2201) identifiziert. Die in diesen klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen (Tabelle 2) sind nach Systemorganklassen gemäß MedDRA aufgelistet. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen entsprechend ihrer Häufigkeit aufgelistet, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst aufgeführt werden, basierend auf folgender Konvention: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2 In klinischen Studien beobachtete Nebenwirkungen

Nebenwirkung (MedDRA- Systemorganklasse)	Studien B2202 (N = 75) + C2201 (N = 111)	
	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen ^{a)}	Infektionen - nicht näher spezifizierte Pathogene Virale Infektionen Bakterielle Infektionen Pilzinfektionen	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Febrile Neutropenie Leukopenie Lymphopenie Anämie Thrombozytopenie	Disseminierte intravasale Gerinnung Koagulopathie Hämophagozytische Lymphohistiozytose Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Zytokin-Freisetzungssyndrom Hypogammaglobulinämie ^{b)}	Graft-versus-Host-Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit Hypokaliämie Hypophosphatämie Hypokalzämie Hypomagnesiämie Hypoalbuminämie Hyperurikämie Hyperglykämie	Hypervolämie Hypermagnesiämie Hyponatriämie Hyperphosphatämie Tumor-Lyse-Syndrom
Psychiatrische Erkrankungen	Delirium ^{c)} Angst Schlafstörungen ^{d)}	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen ^{e)} Enzephalopathie ^{f)} Schwindel	Tremor Periphere Neuropathie ^{g)} Sprachstörungen ^{h)} Krampfanfälle ⁱ⁾ Zerebrale Blutungen** Neuralgie Ischämischer Hirninfarkt
Herzerkrankungen	Tachykardie ^{j)}	Herzversagen ^{k)} Arrhythmie ^{l)} Herzstillstand
Gefäßerkrankungen	Hypotonie Hypertonie	Kapillarlecksyndrom Hitzewallungen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten ^{m)} Hypoxie Dyspnoe ⁿ⁾ Lungenödem Pleuralerguss Tachypnoe	Epistaxis Lungeninfiltration
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö Übelkeit Erbrechen Verstopfung Abdominalschmerzen ^{o)}	Trockener Mund Mundblutungen Stomatitis Blähungen Aszites Abdominales Kompartmentsyndrom
Leber- und Gallenerkrankungen		Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag ^{p)}	Pruritus Erythem Nachtschweiß Petechien Hyperhidrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen Myalgie Arthralgie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Akute Nierenschädigung ^{q)}	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber Müdigkeit Ödem ^{r)} Schmerzen ^{s)} Schüttelfrost	Asthenie Grippeähnliche Symptome Multiorganversagen
Untersuchungen	Verringertes Hämoglobin* Verringerte Lymphozytenzahl* Verringerte Anzahl weißer Blutzellen* Verringerte Neutrophilenzahl* Verringerte Thrombozytenzahl* Erhöhte Aspartat-Aminotransferase Erhöhte Alanin-Aminotransferase Erhöhtes Bilirubin im Blut Erhöhter INR-Wert (<i>international normalised ratio</i>) Gewichtsverlust	Verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit Verringertes Fibrinogen im Blut Erhöhtes Serum-Ferritin Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut Erhöhtes Fibrin-D-Dimer Verlängerte Prothrombinzeit
<p>a) Die aufgeführten Infektionen und parasitären Erkrankungen spiegeln übergeordnete Begriffe wieder.</p> <p>b) Hypogammaglobulinämie beinhaltet verringerte Immunglobuline, verringertes Immunglobulin A im Blut, verringertes Immunglobulin G im Blut, verringertes Immunglobulin M im Blut, häufig variable Immundefizienz und Hypogammaglobulinämie.</p> <p>c) Delirium beinhaltet Agitiertheit, Delirium, Halluzination, optische Halluzination, Reizbarkeit und Unruhe.</p> <p>d) Schlafstörungen beinhalten Schlafstörungen, Schlaflosigkeit und Alpträume.</p> <p>e) Kopfschmerzen beinhalten Kopfschmerzen und Migräne.</p> <p>f) Enzephalopathie beinhaltet getrübtter Bewusstseinszustand, Veränderungen des mentalen Zustands, Automatismus, kognitive Störung, Verwirrtheitszustand, Aufmerksamkeitsstörungen, Enzephalopathie, reversibles posteriores Enzephalopathiesyndrom, Somnolenz, Lethargie, Gedächtnisstörungen, metabolische Enzephalopathie und abnormes Denken.</p> <p>g) Periphere Neuropathie beinhaltet Parästhesie, periphere sensorische Neuropathie, periphere Neuropathie, Hyperästhesie und Hypoästhesie.</p> <p>h) Sprachstörungen beinhalten Sprachstörungen, Dysarthrie und Aphasie.</p>		

- i) Krampfanfälle beinhalten Krampfanfälle, generalisierte tonisch-klonische Anfälle und Status epilepticus.
- j) Tachykardie beinhaltet Sinustachykardie und Tachykardie.
- k) Herzversagen beinhaltet Herzversagen, linksventrikuläre Dysfunktion, kongestive Herzinsuffizienz und rechtsventrikuläre Dysfunktion.
- l) Arrhythmie beinhaltet Vorhofflimmern und supraventrikuläre Tachykardie.
- m) Husten beinhaltet Husten, Husten mit Auswurf und Hustensyndrom der oberen Atemwege.
- n) Dyspnoe beinhaltet Dyspnoe, Belastungsdyspnoe, Atemstörung und Atemstillstand.
- o) Abdominalschmerzen beinhalten Abdominalschmerzen, Schmerzen im Oberbauch und abdominale Beschwerden.
- p) Ausschlag beinhaltet Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag und juckender Ausschlag
- q) Akute Nierenschädigung beinhaltet akute Nierenschädigung, Anurie, Azotämie, erhöhte Kreatininwerte im Blut, Nierenversagen, renale tubuläre Dysfunktion und Nierentubulusnekrose.
- r) Ödem beinhaltet peripheres Ödem, generalisiertes Ödem, lokalisiertes Ödem und Gesichtsoedem.
- s) Schmerzen beinhalten Schmerzen und Schmerzen in den Extremitäten.
- * Häufigkeitsangabe basiert auf Laborwerten. Für jeden Patienten wurde dabei nur der schlechteste Wert nach der Behandlung gewertet.
- ** Mit Berichten über Folgen eines sekundären zerebralen Ödems.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom

In den noch laufenden klinischen Studien mit pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL (N = 75) wurde bei 77 % der Patienten (47 % vom Grad 3 oder 4) über ein Zytokin-Freisetzungssyndrom berichtet. Innerhalb von 30 Tagen nach der Infusion von Kymriah gab es zwei Todesfälle: Ein Patient verstarb mit Zytokin-Freisetzungssyndrom und progredienter Leukämie und der zweite Patient wies ein abklingendes Zytokin-Freisetzungssyndrom mit abdominellem Kompartmentsyndrom, Koagulopathie und Nierenversagen auf, als es zum Tod durch eine intrakranielle Blutung kam.

In der noch andauernden klinischen Studie mit DLBCL-Patienten (N = 111) wurde bei 58 % der Patienten (22 % vom Grad 3 oder 4) über ein Zytokin-Freisetzungssyndrom berichtet.

Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom wurde entsprechend der Penn-Skala wie folgt gewichtet: Grad 1: leichte Reaktionen, die z. B. eine unterstützende Behandlung erfordern; Grad 2: mittelschwere Reaktionen, die z. B. eine intravenöse Therapie erfordern; Grad 3: schwere Reaktionen, die z. B. die Gabe von niedrig dosierten Vasopressoren oder von Sauerstoff erfordern; Grad 4: lebensbedrohliche Reaktionen, die z. B. hoch dosierte Vasopressoren oder Intubation erfordern; Grad 5: Tod.

Informationen zur klinischen Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms, siehe Abschnitt 4.4 und Tabelle 1.

Febrile Neutropenie und Infektionen

Bei 36 % der pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL und 15 % der DLBCL-Patienten wurde eine schwere febrile Neutropenie (Grad 3 oder 4) beobachtet. Informationen zur Behandlung der febrilen Neutropenie vor und nach der Infusion von Kymriah sind in Abschnitt 4.4 zu finden.

Nach der Infusion von Kymriah traten bei Patienten mit B-Zell-ALL bei 44 % schwere Infektionen (Grad 3 und höher), die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können, auf. Die Gesamtinzidenz (alle Grade) betrug 65 % (nicht näher spezifiziert 49 %, viral 32 %, bakteriell 24 % und mykotisch 15 %) (siehe Abschnitt 4.4). Innerhalb von 8 Wochen nach der Infusion von Kymriah kam es bei 43 % der Patienten zu einer Infektion jeglicher Art.

Bei DLBCL-Patienten traten bei 32 % schwere Infektionen (Grad 3 und höher), die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können, auf. Die Gesamtinzidenz (alle Grade) betrug 54 % (nicht näher spezifiziert 44 %, bakteriell 10 %, mykotisch 10 % und viral 8 %) (siehe Abschnitt 4.4). Innerhalb von 8 Wochen kam es bei 34 % der Patienten zu einer Infektion jeglicher Art.

Länger anhaltende Zytopenien

Zytopenien treten unter der Therapie mit Kymriah sehr häufig auf.

Bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL wurden basierend auf Laborbefunden Zytopenien vom Grad 3 und 4 berichtet, die länger als 28 Tage anhielten, darunter Leukopenie (55 %), Neutropenie (53 %), Lymphopenie (43 %), Thrombozytopenie (41 %) und Anämie (12 %).

Bei erwachsenen DLBCL-Patienten wurden basierend auf Laborbefunden Zytopenien vom Grad 3 und 4 berichtet, die länger als 28 Tage anhielten, darunter Thrombozytopenie (41 %), Lymphopenie (28 %), Neutropenie (24 %), Leukopenie (21 %) und Anämie (14 %).

Neurologische Nebenwirkungen

Mehrheitlich traten neurologische Ereignisse innerhalb von 8 Wochen nach der Infusion auf und waren von vorübergehender Natur.

Bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL kam es innerhalb von 8 Wochen nach der Infusion von Kymriah bei 40 % der Patienten zu Manifestationen von Enzephalopathie und/oder Delirium (Grad 3 oder 4 bei 13 %). Bei DLBCL-Patienten kam es innerhalb von 8 Wochen nach der Infusion von Kymriah bei 21 % der Patienten zu Manifestationen von Enzephalopathie und/oder Delirium (Grad 3 oder 4 bei 12 %).

Hypogammaglobulinämie

Hypogammaglobulinämie wurde bei 47 % der Patienten mit r/r ALL und bei 14 % der Patienten mit r/r DLBCL, die mit Kymriah behandelt wurden, gemeldet.

Bei Schwangeren, die Kymriah erhalten haben, kann es zu einer Hypogammaglobulinämie kommen. Bei Neugeborenen von Müttern, die mit Kymriah behandelt worden sind, sollten die Immunglobulinspiegel gemessen werden.

Immunogenität

In klinischen Studien wurde die humorale Immunogenität von Tisagenlecleucel bestimmt, indem das Serum vor und nach der Anwendung auf Antikörper hin untersucht wurde, die gegen den murinen CAR19 gerichtet (anti-mCAR19) sind. Die Mehrheit der Patienten zeigte vor der Anwendung ein positives Ergebnis hinsichtlich anti-mCAR19-Antikörper und zwar sowohl bei pädiatrischen und jungen erwachsenen ALL-Patienten (B2202 und B2205J; 84,6 %) als auch bei erwachsenen DLBCL-Patienten (C2201; 91,4 %).

Durch die Behandlung induzierte anti-mCAR19-Antikörper wurden bei 34,6 % der pädiatrischen und jungen erwachsenen ALL- und bei 5% der erwachsenen DLBCL-Patienten nachgewiesen. Vorbestehende und durch die Behandlung induzierte anti-mCAR19-Antikörper hatten weder eine Auswirkung auf das klinische Ansprechen noch einen Einfluss auf die Expansion und Persistenz von Tisagenlecleucel. Es gibt keine Hinweise, dass das Vorhandensein vorbestehender und durch die Behandlung induzierter anti-mCAR19-Antikörper die Sicherheit oder Wirksamkeit von Kymriah beeinflusst.

Eine T-Zell-Immunantwort wurde bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL und erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL nicht beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung eines Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung eines Arzneimittels ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nicht zutreffend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

Tisagenlecleucel ist eine mit autologen Immunzellen durchgeführte Krebstherapie, bei der eine Umprogrammierung der T-Zellen des Patienten mit Hilfe eines Transgens erfolgt, das einen chimären Antigenrezeptor (*chimeric antigen receptor*, CAR) kodiert, um CD19-exprimierende Zellen zu erkennen und zu eliminieren. Der CAR besteht aus einem murinen Einzelketten-Antikörperfragment, welches CD19 erkennt und mit den intrazellulären Signaldomänen 4-1BB (CD137) und CD3-zeta verbunden ist. Die Komponente CD3-zeta ist wichtig für die Einleitung der T-Zell-Aktivierung und die antitumorale Aktivität, während 4-1BB die Expansion und Persistenz von Tisagenlecleucel verbessert. Nach der Bindung an CD19-exprimierende Zellen übermittelt der CAR ein Signal, welches die T-Zell-Expansion und die Persistenz von Tisagenlecleucel fördert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Akute lymphatische Leukämie (ALL)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kymriah bei der Behandlung von pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer (r/r) B-Zell-ALL wurde in einer Zulassungsstudie (B2202) und zwei unterstützenden (B2205J und B2101J) offenen, einarmigen Studien (insgesamt 160 Patienten bis zu einem Alter von 25 Jahren) untersucht. Von allen Patienten wurde Leukapheresat vor oder bei Einschluss in die Studie gesammelt und kryokonserviert.

Die Zulassungsstudie (B2202) ist eine multizentrische, einarmige Phase-II-Studie mit pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit r/r akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie. Von den 92 eingeschlossenen Patienten erhielten 75 eine Infusion mit Kymriah. Für 7 Patienten (8 %) konnte Kymriah nicht hergestellt werden. Gründe für das Ausscheiden vor der Infusion von Kymriah waren u. a. Tod (n = 7; 8 %) oder unerwünschte Ereignisse (n = 3; 3 %) während der Wartezeit auf die Herstellung von Kymriah innerhalb der klinischen Studie.

Die wichtigsten Informationen zu eingeschlossenen und infundierten Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie sind in Tabelle 3 dargestellt. Von den 75 Patienten, die eine Infusion mit Kymriah erhielten, erhielten insgesamt 72 nach der Aufnahme in die Studie und vor der Infusion der Einzeldosis Kymriah auch eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (siehe Abschnitt 4.2 zu den Bedingungen für die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion).

Tabelle 3 Studie B2202: Informationen zu den Populationen der eingeschlossenen und infundierten Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie

	Eingeschlossene Patienten N = 92 n (%)	Infundierte Patienten N = 75 n (%)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (Standardabweichung)	12,0 (5,43)	12,0 (5,28)
Median (Minimum – Maximum)	11,0 (3 – 27)	11,0 (3 – 23)
Altersgruppe (Jahre) - n (%)		
< 10 Jahre	39 (42,4)	31 (41,3)
≥ 10 Jahre und < 18 Jahre	37 (40,2)	31 (41,3)
≥ 18 Jahre	16 (17,4)	13 (17,3)
Geschlecht - n (%)		
Männlich	52 (56,5)	43 (57,3)
Weiblich	40 (43,5)	32 (42,7)
Erkrankungsstatus (%)		
Primär refraktär ¹	8 (8,7)	6 (8,0)
Rezidierte Erkrankung ²	84 (91,3)	69 (92,0)
Vorangegangene Stammzelltransplantation - n (%)		
0	37 (40,2)	29 (38,7)
1	48 (52,2)	40 (53,3)
2	7 (7,6)	6 (8,0)
¹ Primär refraktär: Patient hatte nie eine morphologische komplette Remission (CR) vor der Studie; ² Rezidierte Erkrankung: Patient hatte mindestens ein Rezidiv vor der Studie		

Die Wirksamkeit wurde bestimmt anhand des primären Endpunktes, welcher definiert war als Gesamtremissionsrate (*overall remission rate*, ORR) in den 3 Monaten nach der Infusion und welche durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (*Independent Review Committee*, IRC) beurteilt wurde, sowie anhand der Dauer der Remission (*duration of remission*, DOR) und des Anteils der Patienten, die eine komplette Remission (*complete remission*, CR) oder eine komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des Blutbildes (*Complete Remission with incomplete blood count recovery*, CRi) bei minimaler Resterkrankung (*minimal residual disease*, MRD) < 0,01 % (MRD-negativ) (durch Durchflusszytometrie ermittelt) erreichten. Die ORR beinhaltete CR und CRi. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus dieser Studie sind in Tabelle 4 dargestellt. Die ORR war über alle Subgruppen hinweg konsistent. 7 Patienten, bei denen es nach der Infusion von Kymriah zu einer CR/CRi kam, erhielten eine Transplantation, während sie in Remission waren. Kymriah wurde in einem für die Behandlung mit Kymriah qualifizierten Behandlungszentrum in einem stationären und ambulanten Rahmen angewendet.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (*health-related quality of life*, HRQoL) wurde mit Hilfe von PedsQL™- und EQ-5D-Fragebögen beurteilt, die von Patienten ab 8 Jahren (n = 58) beantwortet wurden. Bei den Patienten, die angesprochen haben (Responder, n = 48) betrug die mittlere (SD) Änderung des PedsQL-Gesamtscores im Vergleich zu Studienbeginn 13,5 (13,5) in Monat 3, 16,9 (17,6) in Monat 6 und 27,2 (21,7) in Monat 12. Die mittlere (SD) Änderung des EQ-5D VAS-Scores im Vergleich zu Studienbeginn betrug 16,5 (17,5) in Monat 3, 15,9 (20,1) in Monat 6 und 24,7 (18,6) in Monat 12. Dies deutet auf eine insgesamt klinisch bedeutsame Verbesserung der HRQoL nach der Infusion von Kymriah hin.

Besondere Patientengruppen

Es wurden keine Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit oder Sicherheit zwischen verschiedenen Altersgruppen beobachtet.

Leukämiepatienten mit Befall des zentralen Nervensystems (ZNS)

Von den 4 Patienten mit Leukämie mit Befall des ZNS (d. h. ZNS-3), die in die Studie B2101J eingeschlossen wurden, entwickelten 3 ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (Grad 2 bis 4) und vorübergehende neurologische Anomalien (Grad 1 bis 3), welche innerhalb von 1 bis 3 Monaten nach der Infusion zurückgingen. Ein Patient verstarb wegen Fortschreitens der Erkrankung und die anderen 3 Patienten hatten ein CR oder ein CRi und sind 1,5 bis 2 Jahre nach der Infusion noch am Leben.

Tabelle 4 Studie B2202: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit rezidivierender/refraktärer akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL)

Primärer Endpunkt	Eingeschlossene Patienten N = 92	Infundierte Patienten N = 75
Gesamtremissionsrate (ORR)^{1,2}, n (%) 95 %-KI	61 (66,3) (55,7; 75,8) p < 0,0001	61 (81,3) (70,7; 89,4) p < 0,0001
CR ³ , n (%)	45 (48,9)	45 (60,0)
CRi ⁴ , n (%)	16 (17,4)	16 (21,3)
Wichtigster sekundärer Endpunkt	N = 92	N = 75
CR oder CRi mit MRD-negativem Knochenmark ^{5,6} , n (%) 95 %-KI	61 (66,3) (55,7; 75,8) p < 0,0001	61 (81,3) (70,7; 89,4) p < 0,0001
Dauer der Remission (DOR)⁷	N = 61	N = 61
% Wahrscheinlichkeit, nach 6 Monaten ereignisfrei zu sein	79,5	79,5
Median (Monate) (95 %-KI)	Nicht erreicht (8,6; n.b. ⁹)	Nicht erreicht (8,6; n.b.)
Weiterer sekundärer Endpunkt	N = 92	N = 75
Gesamtüberleben (<i>overall survival</i> , OS) ⁸		
% Überlebenschance nach 6 Monaten	77,4	90,3
% Überlebenschance nach 12 Monaten	70,3	76,4
Median (Monate) (95 %-KI)	19,4 (14,8; n.b.)	19,1 (15,2; n.b.)
¹ Remissionsstatus muss mindestens 28 Tage erhalten bleiben, ohne klinischen Hinweis auf ein Rezidiv.		
² Nominal einseitiger exakter p-Wert auf Grundlage von H0: ORR ≤ 20 % vs. Ha: ORR > 20 %		
³ CR (komplette Remission) war definiert als: < 5 % Blasten im Knochenmark, zirkulierende Blasten im Blut sollten < 1 % sein, kein Hinweis auf extramedulläre Erkrankung und vollständige Wiederherstellung des peripheren Blutbildes (Thrombozyten > 100.000/μl und absolute Neutrophilenzahl [<i>absolute neutrophil counts</i> , ANC] > 1.000/μl) ohne Bluttransfusion.		
⁴ CRi (komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des Blutbildes) war definiert als: < 5 % Blasten im Knochenmark, zirkulierende Blasten im Blut sollten < 1 % sein, kein Hinweis auf extramedulläre Erkrankung und keine vollständige Wiederherstellung des peripheren Blutbildes mit oder ohne Bluttransfusion.		
⁵ MRD(minimale Resterkrankung)-negativ war definiert als MRD < 0,01 % (durch Durchflusszytometrie ermittelt).		
⁶ Nominal einseitiger exakter p-Wert auf Grundlage von H0: Rate der MRD-negativen Remission ≤ 15 % vs. Ha: > 15 %.		
⁷ DOR war definiert als der Zeitraum vom Einsetzen der CR oder CRi bis zum Rezidiv oder Tod aufgrund der zugrundeliegenden Erkrankung, je nachdem, was zuerst eintrat (N = 61).		
⁸ OS war definiert als die Zeit zwischen der Infusion von Kymriah bis zum Tod jeglicher Ursache für infundierte Patienten und als die Zeit zwischen Einschluss in die Studie bis zum Tod jeglicher Ursache für eingeschlossene Patienten.		
⁹ Nicht bestimmbar		

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung mit Kymriah von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die ≥ 2 Chemotherapielinien, einschließlich Rituximab und Anthrazyklin, erhalten haben oder nach einer autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (*autologous haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) rezidiert sind, wurde in einer offenen, einarmigen Zulassungsstudie untersucht. Patienten mit T-Zell-reichem/Histiozyten-reichem, großzelligem B-Zell-Lymphom (THRBCL), primär kutanem großzelligem B-Zell-Lymphom, primär mediastinalem B-Zell-Lymphom (PMBCL), EBV-positivem DLBCL bei älteren Patienten, Richter-Transformation und Burkitt-Lymphom wurden nicht in die Studie C2201 eingeschlossen.

Die Zulassungsstudie (C2201) ist eine multizentrische, einarmige Phase-II-Studie mit erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL. Von den 165 eingeschlossenen Patienten erhielten 111 eine Infusion mit Kymriah (4 Infusionen standen zum Zeitpunkt der Analyse noch aus). Für 12 Patienten (7 %) konnte Kymriah nicht hergestellt werden. Circa 30 % der Patienten schieden vor der Verabreichung von Kymriah aus der Studie aus. Gründe für das Ausscheiden vor der Infusion von Kymriah waren u. a. Tod (n = 16; 10 %), Entscheidung des Arztes/Fortschreiten der Grunderkrankung (n = 16; 10 %), Entscheidung des Patienten (n = 3; 2 %) oder unerwünschte Ereignisse (n = 2; 1 %) während der Wartezeit auf die Herstellung von Kymriah innerhalb der klinischen Studie.

Die wichtigsten Informationen zu eingeschlossenen und infundierten Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie sind in Tabelle 5 dargestellt. Von allen Patienten wurde Leukapheresat vor oder bei Einschluss in die Studie gesammelt und kryokonserviert. Die Mehrheit der Patienten (101/111, 91 %) erhielt bis zur Gabe von Kymriah eine Überbrückungstherapie zur Krankheitsstabilisierung. Art und Dauer der Überbrückungstherapie lag im Ermessen des Arztes. 103/111 Patienten (93 %) erhielten vor der Infusion von Kymriah eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion. Kymriah wurde als Einzeldosis ($0,6$ bis $6,0 \times 10^8$ CAR-positive, lebensfähige T-Zellen) über eine intravenöse Infusion in einem qualifizierten Kymriah-Behandlungszentrum in einem stationären und ambulanten Rahmen gegeben.

Tabelle 5 Studie C2201: Informationen zu den Populationen der eingeschlossenen und infundierten Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie

	Eingeschlossene Patienten N = 165 n (%)	Infundierte Patienten N = 111 n (%)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (Standardabweichung)	56 (12,9)	54 (13,0)
Median (Minimum – Maximum)	59 (22 - 76)	56 (22 - 76)
Altersgruppe (Jahre) - n (%)		
< 65 Jahre	118 (71,5)	86 (77,5)
≥ 65 Jahre	47 (28,5)	25 (22,5)
Geschlecht - n (%)		
Männlich	103 (62,4)	68 (61,3)
Weiblich	62 (37,6)	43 (38,7)
Vorangegangene hämatopoetische Stammzelltransplantation (SCT) - n (%)		
Nein	93 (56,4)	57 (51,4)
Ja	72 (43,6)	54 (48,6)
Erkrankungsstadium III/IV bei Einchluss in die Studie - n (%)		
Nein	36 (21,8)	27 (24,3)
Ja	129 (78,2)	84 (75,7)
Anzahl vorangegangener Linien antineoplastischer Therapien – n (%)		
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)
Erkrankungsstatus (%)		
Refraktär gegenüber der letzten Therapielinie	96 (58,2)	61 (55,0)
Rezidiv nach der letzten Therapielinie	69 (41,8)	50 (45,0)

Die Wirksamkeit von Kymriah wurde über den primären Endpunkt beste Gesamtansprechrates (*best overall response rate*, ORR) und sekundäre Endpunkte bestimmt. Die beste Gesamtansprechrates umfasst sowohl das von einem unabhängigen Bewertungsgremium (*Independent Review Committee*, IRC) bestimmte komplette Ansprechen (*complete response*, CR), als auch das Teilansprechen (*partial response*, PR). Zu den sekundären Endpunkten gehörte auch die Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DOR) (Tabelle 6). Die ORR war über die Subgruppen hinweg konsistent.

Tabelle 6 Studie C2201: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

	Eingeschlossene Patienten	Infundierte Patienten
Primärer Endpunkt	N = 165	EAS⁵ N = 93⁶
Gesamtansprechrates (ORR) (CR+PR)¹, n (%) 95 %-KI	56 (33,9) (26,8; 41,7)	48 (51,6) (41,0; 62,1)
CR, n (%)	40 (24,2)	37 (39,8)
PR, n (%)	16 (9,7)	11 (11,8)
Ansprechen in Monat 3	N = 165	N = 93
ORR (%)	39 (23,6)	35 (37,6)
CR (%)	33 (20,0)	30 (32,3)
Ansprechen in Monat 6	N = 165	N = 92
ORR (%)	34 (20,6)	30 (32,6)
CR (%)	30 (18,2)	27 (29,3)
Ansprechdauer (DOR)²	N = 56	N = 48
Median (Monate) (95 %-KI)	Nicht erreicht (10,0; n.b. ⁴)	Nicht erreicht (10,0; n.b. ⁴)
% Wahrscheinlichkeit, nach 6 Monaten rezidivfrei zu sein	66,7	68,2
% Wahrscheinlichkeit, nach 12 Monaten rezidivfrei zu sein	63,7	65,1
Weitere sekundäre Endpunkte	N = 165	FAS⁷ N = 111
Gesamtüberleben (OS)³		
% Überlebenschwahrscheinlichkeit nach 6 Monaten	56,2	62,1
% Überlebenschwahrscheinlichkeit nach 12 Monaten	40,2	49,0
Median (Monate) (95 %-KI)	8,2 (5,8; 11,7)	11,7 (6,6; n.b.)
¹	ORR ist der Anteil der Patienten, die als bestes Gesamtansprechen (<i>best overall response</i> , BOR) eine CR oder PR auf der Grundlage der Lugano-Klassifikation (Cheson 2014) erreichten. Patienten, die nicht infundiert wurden, wurde ein BOR = unbekannt (d. h. Nicht-Responder) zugeordnet.	
²	DOR war definiert als der Zeitraum vom Erreichen des CR oder PR, je nachdem, was zuerst eintrat, bis zum Rezidiv oder Tod aufgrund des DLBCL.	
³	OS war definiert als der Zeitraum zwischen der Infusion von Kymriah und dem Tod jeglicher Ursache für FAS (<i>full analysis set</i>) (N = 111) und als der Zeitraum zwischen Einschluss in die Studie und dem Tod jeglicher Ursache für eingeschlossene Patienten (N = 165).	
⁴	Nicht bestimmbar.	
⁵	Die Population für die Wirksamkeitsanalyse (<i>efficacy analysis set</i> , EAS) beinhaltet Patienten, denen Kymriah mindestens 3 Monate vor dem Bewertungsstichtag infundiert wurde.	
⁶	Der primäre Endpunkt wurde für alle Patienten analysiert, für die Kymriah an der Novartis-Einrichtung in den USA hergestellt wurde.	
⁷	Die Gesamtpopulation für die Analyse (FAS) beinhaltet alle Patienten, denen Kymriah infundiert wurde.	

Besondere Patientengruppen

Es gibt nicht genügend Daten, um festzustellen, ob es Unterschiede in der Wirksamkeit oder Sicherheit zwischen verschiedenen Altersgruppen gibt, wobei der klinische Nutzen und die Erfahrungen zur Sicherheit bei älteren DLBCL-Patienten über 65 Jahren (23 % der Studienpopulation) vergleichbar mit denen in der Gesamtpopulation waren.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Kymriah eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen gewährt, wenn folgende Bedingungen zutreffen: a) Behandlung von lymphoblastischem B-Zell-Lymphom und b) Behandlung von reifen B-Zell-Neoplasien (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nachdem pädiatrische und junge erwachsene Patienten mit r/r B-Zell-ALL und r/r DLBCL-Patienten eine Infusion mit Kymriah erhalten hatten, war üblicherweise eine initiale, rasche Expansion von Kymriah zu beobachten, gefolgt von einer langsameren bi-exponentiellen Abnahme.

Zelluläre Kinetik bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL

Eine Zusammenfassung der Parameter der zellulären Kinetik von Tisagenlecleucel für pädiatrische und junge erwachsene Patienten mit B-Zell-ALL ist nachfolgend in Tabelle 7 aufgeführt. Mittels qPCR wurde bestimmt, dass die maximale Expansion (C_{max}) bei CR/CRi-Patienten (n = 79) etwa 2-mal größer war als bei Patienten, die nicht auf die Behandlung angesprochen haben (Nicht-Responder, NR) (n = 10).

Tabelle 7 Parameter der zellulären Kinetik von Tisagenlecleucel bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit r/r B-Zell-ALL (Studien B2202 und B2205J)

Parameter	Zusammenfassende Statistiken	Responder (CR/CRi) N = 80	Nicht-Responder (NR) N = 11
C_{max} (Kopien/ μ g)	Geometrisches Mittel (CV %), n	32.700 (163,4), 79	19.500 (123,7), 10
T_{max}^{\ddagger} (Tag)	Median [min; max], n	9,83 [0,0111; 27,8], 79	20,0 [0,0278; 62,7], 10
AUC_{0-28d} (Kopien/ μ g*Tag)	Geometrisches Mittel (CV %), n	300.000 (193,4), 78	210.000 (111,7), 8
$T_{1/2}$ (Tag)	Geometrisches Mittel (CV %), n	21,7 (196,8), 65	2,70 (154,4), 3
T_{last}	Median [min; max], n	170 [17,8; 617], 80	28,8 [13,9; 376], 11

[‡]Bei insgesamt 5 Patienten trat T_{max} früh auf (< 1 Tag), die nächste niedrigste T_{max} tritt nach 5,7 Tagen auf. Eine frühe T_{max} entspricht möglicherweise nicht der tatsächlichen maximalen Expansion, sondern ist wohl auf die Menge des im Probenkatheter vorhandenen Transgens zurückzuführen.

Zelluläre Kinetik bei erwachsenen DLBCL-Patienten

Eine Zusammenfassung der Parameter der zellulären Kinetik von Tisagenlecleucel bei DLBCL-Patienten ist nachfolgend in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8 Parameter der zellulären Kinetik von Tisagenlecleucel bei r/r DLBCL-Patienten nach klinischem Ansprechen in Monat 3

Parameter	Zusammenfassende Statistiken	Responder (CR und PR) N = 35	Nicht-Responder (SD/PD/Nicht bekannt) N = 58
C _{max} (Kopien/μg)	Geometrisches Mittel (CV %), n	6.210 (226,1), 35	5.100 (372,6), 51
T _{max} (Tag)	Median [min; max], n	9,83 [5,78; 16,8], 35	8,86 [3,04; 27,7], 51
AUC _{0-28d} (Kopien/μg*Tag)	Geometrisches Mittel (CV %), n	64.300 (156,1), 33	64.800 (301,1), 42
T _{1/2} (Tag)	Geometrisches Mittel (CV %), n	91,3 (200,7), 22	15,4 (156,0), 34
T _{last}	Median [min; max], n	289 [18,0; 693], 35	57,0 [16,0; 374], 48

Verteilung

Bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL war Tisagenlecleucel länger als 2 Jahre im Blut und Knochenmark nachweisbar (Studie B2101J). An Tag 28 befanden sich im Vergleich zum Blut 47,2 % Tisagenlecleucel im Knochenmark, während der Anteil im Knochenmark in den Monaten 3 und 6 bei 68,3 % bzw. 69 % lag (Studien B2202 und B2205J). Tisagenlecleucel geht bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL (Studie B2101J) auch in die Zerebrospinalflüssigkeit über und verbleibt dort bis zu 1 Jahr.

Bei erwachsenen DLBCL-Patienten (Studie C2201) wurde Tisagenlecleucel bis zu 2 Jahre lang im peripheren Blut und bei Patienten mit vollständigem Ansprechen bis zu 9 Monate im Knochenmark nachgewiesen. An Tag 28 befanden sich sowohl bei Respondern als auch bei Nicht-Respondern etwa 70 % im Knochenmark (im Vergleich zur Menge im Blut), während es nach 3 Monaten 50 % waren.

Elimination

Das Eliminationsprofil von Kymriah umfasst eine bi-exponentielle Abnahme im peripheren Blut und Knochenmark.

Linearität/Nicht-Linearität

Es gibt keinen erkennbaren Zusammenhang zwischen AUC_{0-28d} oder C_{max} und der Dosis.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Streudiagramme, in denen die Parameter der zellulären Kinetik gegen das Alter (22 bis 76 Jahre) aufgetragen wurden, zeigten keinen relevanten Zusammenhang zwischen den Parametern der zellulären Kinetik (AUC_{0-28d} und C_{max}) und dem Alter.

Geschlecht

Das Geschlecht hat keine signifikante Auswirkung auf die Expansion von Tisagenlecleucel in Patienten mit B-Zell-ALL und DLBCL. In Studie B2202 erhielten 43 % weibliche und 57 % männliche Patienten und in Studie C2201 39 % weibliche und 61 % männliche Patienten Kymriah.

Ethnische Herkunft

Es liegt nur eine begrenzte Evidenzbasis zum Einfluss der ethnischen Herkunft auf die Expansion von Kymriah bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit ALL und DLBCL-Patienten vor. In den Studien B2202 und B2205J waren 79,8 % der Patienten Kaukasier, 7,7 % Asiaten und 12,5 % anderer ethnischer Herkunft. In der Studie C2201 waren 88 % der Patienten Kaukasier, 5 % Asiaten, 4 % Schwarze oder Afroamerikaner und bei 3 Patienten (3 %) war die ethnische Herkunft nicht bekannt.

Körpergewicht

Die Streudiagramme, in denen die qPCR-Daten der Parameter der zellulären Kinetik gegen das Gewicht der Patienten aufgetragen wurde, zeigten bei den DLBCL-Patienten über die untersuchten Gewichtsbereiche hinweg (38,4 bis 186,7 kg) keinen erkennbaren Zusammenhang zwischen den Parametern der zellulären Kinetik und dem Gewicht.

Vorangegangene Transplantation

Vorangegangene Transplantationen hatten keinen Einfluss auf die Expansion/Persistenz von Kymriah bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL oder DLBCL-Patienten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die nicht-klinische Bewertung von Kymriah berücksichtigte Sicherheitsbedenken hinsichtlich eines potenziell unkontrollierten Zellwachstums transduzierter T-Zellen sowohl *in vitro* als auch *in vivo* sowie der dosisabhängigen Toxizität, Bioverteilung und Persistenz. In diesen Studien wurden keine dieser Risiken beobachtet.

Kanzerogenität und Mutagenität

Genotoxizitätsassays und Studien zur Kanzerogenität an Nagetieren sind nicht geeignet, um das Risiko einer Insertionsmutagenese bei genetisch veränderten Zelltherapieprodukten beurteilen zu können. Alternative geeignete Tiermodelle sind nicht verfügbar.

In-vitro-Expansionsstudien mit CAR-positiven T-Zellen (Kymriah) von gesunden Spendern und Patienten zeigten keine Hinweise auf eine Transformation und/oder Immortalisierung von T-Zellen. *In-vivo*-Studien an immunsupprimierten Mäusen ergaben keine Anzeichen eines anomalen Zellwachstums oder Anzeichen einer klonalen Zellexpansion innerhalb von 7 Monaten, was dem Zeitraum entspricht, der bei Modellen mit immunsupprimierten Mäusen den längsten aussagekräftigen Beobachtungszeitraum darstellt. Eine Genomanalyse der Insertionsstelle des lentiviralen Vektors wurde bei Kymriah-Produkten von 14 verschiedenen Spendern (12 Patienten und 2 gesunde Probanden) durchgeführt. Es wurden keine Hinweise gefunden, die auf eine bevorzugte Integration in der Nähe wichtiger Gene oder ein bevorzugtes Wachstum von Zellen mit entsprechenden Insertionsstellen aufweisen.

Reproduktionstoxizität

Präklinische Sicherheitsstudien zur Reproduktion wurden mangels adäquater Tiermodelle nicht durchgeführt.

Studien an Jungtieren

Es wurden keine Studien zur Toxizität an Jungtieren durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glucose
Natriumchlorid
Humanalbumin-Lösung
Dextran 40 zur Injektion
Dimethylsulfoxid
Natriumgluconat
Natriumacetat
Kaliumchlorid
Magnesiumchlorid
Natrium-N-Acetyltryptophanat
Natriumcaprylat
Aluminium
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

9 Monate

Das Arzneimittel sollte nach dem Auftauen sofort angewendet werden. Nach dem Auftauen sollte das Arzneimittel bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) aufbewahrt werden und innerhalb von 30 Minuten, einschließlich jeglicher Unterbrechung während der Infusion, infundiert werden, um die maximale Lebensfähigkeit des Zellproduktes zu erhalten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bei ≤ -120 °C aufbewahren und transportieren, z. B. in einem Gefäß zur Tieftemperaturlagerung (Dewar) in der Dampfphase von Flüssigstickstoff.

In der Original-Schutzhülle (Tyvek), die die Schutzkassette mit dem Infusionsbeutel enthält, aufbewahren.

Bedingungen für die Aufbewahrung des Arzneimittels nach dem Auftauen, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Ethylenvinylacetat(EVA)-Infusionsbeutel mit einem Polyvinylchlorid(PVC)-Schlauch und einem Luer-Spike-Verbindungsstück, der mit einer Luer-Lock-Kappe verschlossen ist und entweder 10 bis 30 ml (50-ml-Beutel) oder 30 bis 50 ml (250-ml-Beutel) der Zelldispersion enthält.

Jeder Infusionsbeutel wird in eine Aluminiumkassette gelegt, dann in einen Kunststoffbeutel mit einer saugfähigen Einlage eingelegt und in einer Schutzhülle (Tyvek) verschlossen.

Eine individuelle Behandlungsdosis besteht aus 1 bis 3 Infusionsbeutel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Überprüfung und Auftauen des/der Infusionsbeutel(s)

Das Arzneimittel bis unmittelbar vor Anwendung nicht auftauen.

Der Infusionsbeutel sollte während des Auftauens in einen zweiten, sterilen Beutel gelegt werden, um die Ports vor einer Kontamination zu schützen und um ein Auslaufen für den unwahrscheinlichen Fall eines undichten Infusionsbeutels zu verhindern. Kymriah sollte unter Verwendung eines Wasserbads oder einer trockenen Auftaumethode bei 37 °C aufgetaut werden, bis im Infusionsbeutel kein Eis mehr zu sehen ist. Nach Beendigung des Auftauvorgangs sollte der Beutel sofort aus der Auftauvorrichtung entnommen und bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) bis zur Infusion aufbewahrt werden. Wenn mehr als ein Infusionsbeutel für die Behandlungsdosis erhalten wurde, sollte der nächste Beutel erst aufgetaut werden, nachdem der Inhalt des vorherigen Beutels infundiert wurde.

Kymriah darf nicht bearbeitet werden. Kymriah darf z. B. vor der Infusion nicht gewaschen (zentrifugiert und in einem neuen Medium suspendiert) werden.

Der/die Infusionsbeutel muss/müssen vor dem Auftauen auf Beschädigungen oder Risse untersucht werden. Wenn der Infusionsbeutel eine Beschädigung aufweist oder undicht ist, darf der Inhalt nicht infundiert werden, sondern muss gemäß den lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit entsorgt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Vorsichtsmaßnahmen für den Transport und die Beseitigung des Arzneimittels

Innerhalb der Einrichtung sollte Kymriah in geschlossenen, bruch- und auslaufsicheren Behältnissen transportiert werden.

Kymriah enthält genetisch veränderte menschliche Blutzellen. Für nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterialien sind die lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit zu beachten. Alle Materialien, die mit Kymriah in Kontakt gekommen sind (Fest- und Flüssigabfall), sind als möglicherweise infektiöser Abfall gemäß den lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit zu handhaben und zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1297/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie
Perlickstraße 1
Hauptgebäude und Erweiterungsbau 1
04103 Leipzig
Deutschland

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

• Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Schlüsselemente:

Verfügbarkeit von Tocilizumab und Qualifizierung des Behandlungszentrums

Um die mit der KYMRIA-H-Behandlung verbundenen Risiken zu minimieren, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sicherstellen, dass die Krankenhäuser und die zugehörigen Einrichtungen, die KYMRIA-H abgeben, entsprechend dem vereinbarten Programm zur kontrollierten Abgabe besonders qualifiziert sind.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss am Behandlungszentrum sicherstellen, dass für jeden Patienten vor der Behandlung 4 Dosen Tocilizumab als Arzneimittel zur Behandlung eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) sofort verfügbar sind.

KYMRIA-H wird nur an Krankenhäuser und angeschlossene Einrichtungen geliefert, die qualifiziert sind und nur dann, wenn die an der Behandlung eines Patienten beteiligten Angehörigen der Gesundheitsberufe das Schulungsprogramm abgeschlossen haben.

Die Verfügbarkeit von Tocilizumab an allen Krankenhäusern und angeschlossenen Einrichtungen muss vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sichergestellt werden, bis eine zugelassene Behandlung für CRS in der EU verfügbar ist.

Schulungsprogramm

Vor der Markteinführung von KYMRIA[®] in jedem Mitgliedstaat muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde über den Inhalt und das Format der Schulungsmaterialien einigen.

Schulungsprogramm für Angehörige der Gesundheitsberufe

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KYMRIA[®] vermarktet wird, allen Angehörigen der Gesundheitsberufe, die KYMRIA[®] verschreiben, abgeben und verabreichen sollen, ein Anleitungsdokument zur Verfügung gestellt wird, um:

- die Identifizierung von CRS und schwerwiegenden neurologischen Nebenwirkungen zu erleichtern
- die Behandlung des CRS und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen zu erläutern
- eine angemessene Überwachung von CRS und schwerwiegenden neurologischen Nebenwirkungen zu gewährleisten
- die Bereitstellung aller relevanten Informationen für die Patienten zu unterstützen
- sicherzustellen, dass Nebenwirkungen vollständig und angemessen berichtet werden
- sicherzustellen, dass detaillierte Anweisungen zum Auftauvorgang verfügbar sind
- sicherzustellen, dass für jeden Patienten vor der Behandlung 4 Dosen Tocilizumab am Behandlungsort verfügbar sind

Schulungsprogramm für Patienten

Um Patienten zu informieren und folgendes zu erklären:

- die Risiken von CRS und schwerwiegenden neurologischen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit KYMRIA[®]
- die Notwendigkeit, die Symptome sofort dem behandelnden Arzt zu melden
- die Notwendigkeit, für mindestens 4 Wochen nach der KYMRIA[®]-Infusion in der Nähe des Behandlungszentrums zu bleiben, an dem KYMRIA[®] verabreicht wurde
- die Notwendigkeit, die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Um die Sicherheit - einschließlich der Langzeitsicherheit - von Kymriah weiter zu charakterisieren, sollte der Antragsteller eine Studie auf der Grundlage von Daten aus einem Krankheitsregister für ALL- und DLBCL-Patienten durchführen und einreichen.	Zwischenberichte: Jährliche Sicherheitsberichte und Zwischenberichte alle 5 Jahre Finaler Studienbericht: Dezember 2038
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Kymriah bei ALL-Patienten unter einem Alter von 3 Jahren weiter zu bewerten, sollte der Antragsteller eine Studie auf der Grundlage von Daten aus einem Krankheitsregister für ALL-Patienten durchführen und einreichen.	Zwischenberichte: Teil der jährlichen Sicherheitsberichte der nichtinterventionellen PASS Finaler Bericht: Dezember 2023
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Um die Wirksamkeit von Kymriah bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL weiter zu bewerten, sollte der Antragsteller eine prospektive Beobachtungsstudie an Patienten mit r/r DLBCL durchführen und einreichen, die auf Daten aus dem Register mit Messung von Wirksamkeitsendpunkten gemäß Studie C2201 basiert, einschließlich Angaben zur Herstellungszeit (d. h. Zeit seit dem letzten Rezidiv oder dem bestätigten refraktären Status, Zeit seit der Entscheidung zur Behandlung und Zeit von der Leukapherese bis zur Infusion).	Juni 2022
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Kymriah bei rezidiviertem/refraktärem DLBCL weiter zu charakterisieren, sollte der Antragsteller den 24-Monats-Follow-up für Patienten in der Hauptkohorte und den 24-Monats-Follow-up aller infundierten Patienten aus der Studie C2201 einreichen. Zusätzlich sollte der Antragsteller den finalen CSR mit einem Follow-up von 5 Jahren vorlegen.	Zwischenberichte: September 2019, November 2020 Finaler CSR: August 2023
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Kymriah bei rezidiviertem/refraktärem DLBCL weiter zu charakterisieren, sollte der Antragsteller die Ergebnisse der Studie CCTL019H2301, einer offenen Phase-III-Studie mit Kymriah versus Standardtherapie bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem aggressivem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom, einreichen.	Juni 2022

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETT DES INFUSIONSBEUTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kymriah 1,2 x 10⁶ bis 6 x 10⁸ Zellen Infusionsdispersion
Tisagenlecleucel (CAR+ lebensfähige T-Zellen)

2. WIRKSTOFFE

Autologe menschliche T-Zellen, die *ex vivo* mit einem lentiviralen Vektor, der für einen gegen CD19 gerichteten chimären Antigenrezeptor (CAR) kodiert, genetisch verändert wurden.
Enthält 1,2 x 10⁶ bis 6 x 10⁸ CAR+ lebensfähige T-Zellen.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Glucose, Natriumchlorid, Humanalbumin-Lösung, Dextran 40 zur Injektion, Dimethylsulfoxid, Natriumgluconat, Natriumacetat, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Natrium-N-Acetyltryptophanat, Natriumcaprylat, Aluminium, Wasser für Injektionszwecke.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionsdispersion
10 ml bis 50 ml pro Beutel.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung
Keinen Leukozytendepletionsfilter verwenden.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur autologen Anwendung.

8. VERFALLDATUM

verw.bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Unter -120 °C lagern und transportieren. Das Arzneimittel bis unmittelbar vor Anwendung nicht auftauen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Enthält genetisch veränderte Zellen.
Gemäß den lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1297/001

10 bis 50 ml

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Name:
Geburtsdatum: {TT MMM JJJJ}
SEC:
Ch.-B.:
Beutel x von y

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Nicht zutreffend.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

Nicht zutreffend.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten oder Betreuer

Kymriah 1,2 x 10⁶ bis 6 x 10⁸ Zellen Infusionsdispersion Tisagenlecleucel (CAR+ lebensfähige T-Zellen)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen (oder Ihrem Kind) dieses Arzneimittel verabreicht wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- Ihr Arzt wird Ihnen eine Patienten-Notfallkarte geben. Lesen Sie diese sorgfältig durch und befolgen Sie die darauf enthaltenen Anweisungen.
- Zeigen Sie die Patienten-Notfallkarte immer dem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie sie aufsuchen oder wenn Sie ins Krankenhaus gehen.
- Die Informationen in dieser Packungsbeilage gelten für Sie oder Ihr Kind, auch wenn in der Packungsbeilage nur Sie angesprochen werden.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Kymriah und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Kymriah verabreicht wird?
3. Wie wird Kymriah verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Kymriah aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Kymriah und wofür wird es angewendet?

Was ist Kymriah?

Kymriah, auch bekannt als Tisagenlecleucel, wird aus einigen Ihrer eigenen weißen Blutzellen hergestellt, die T-Zellen genannt werden. T-Zellen sind wichtig für Ihr Immunsystem (das Abwehrsystem des Körpers), damit es richtig arbeitet.

Wie funktioniert Kymriah?

T-Zellen werden aus Ihrem Blut entnommen. Ein neues Gen wird in die T-Zellen eingebaut, damit diese anschließend die Zellen finden können, die bei Ihnen Krebs verursachen. Wenn Kymriah als Infusion in Ihr Blut gelangt, finden die veränderten T-Zellen die Krebszellen und zerstören diese.

Wofür wird Kymriah angewendet?

Kymriah wird zur Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet:

- **Akute lymphatische B-Zell-Leukämie (B-Zell-ALL)** - eine Krebsart, die einige andere Arten der weißen Blutzellen betrifft. Das Arzneimittel kann bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter bis 25 Jahren angewendet werden, die an dieser Krebsform erkrankt sind.
- **Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)** - eine andere Krebsart, die hauptsächlich in den Lymphknoten auftritt und einige Arten der weißen Blutzellen betrifft. Das Arzneimittel kann bei Erwachsenen (18 Jahre und älter) angewendet werden, die an dieser Krebsform erkrankt sind.

Wenn Sie Fragen haben, wie Kymriah wirkt oder wissen möchten, warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben wurde, fragen Sie Ihren Arzt.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Kymriah verabreicht wird?

Kymriah darf Ihnen nicht verabreicht werden,

- wenn Sie allergisch gegen einen der in Abschnitt 6. genannten Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie denken, dass Sie allergisch sind, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Kymriah wird aus Ihren eigenen weißen Blutzellen hergestellt und darf nur Ihnen verabreicht werden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Ihnen Kymriah verabreicht wird, wenn:

- Sie in den letzten 4 Monaten eine Stammzelltransplantation erhalten haben. Ihr Arzt wird überprüfen, ob Sie Anzeichen oder Symptome einer Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (*graft-versus-host disease*) aufweisen. Dazu kommt es, wenn transplantierte Zellen Ihren Körper angreifen und zu Symptomen wie Ausschlag, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und blutigem Stuhl führen.
- Sie Probleme mit der Lunge, dem Herz oder Blutdruck (zu niedrig oder erhöht) haben.
- Sie bemerken, dass sich die Symptome Ihrer Krebserkrankung verschlimmern. Wenn Sie eine Leukämie haben, kann dies Fieber, Schwächegefühl, Zahnfleischbluten oder blaue Flecken einschließen. Wenn Sie ein Lymphom haben, kann dies unerklärliches Fieber, Schwächegefühl, Nachtschweiß oder plötzlichen Gewichtsverlust einschließen.
- Sie eine Infektion haben. Vor der Infusion von Kymriah wird die Infektion behandelt.
- Sie einmal eine Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C oder mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) hatten.
- Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden (siehe Abschnitte „Schwangerschaft und Stillzeit“ und „Verhütung bei Frauen und Männern“ weiter unten).
- Sie in den letzten 6 Wochen eine Impfung erhalten haben oder in den nächsten Monaten eine Impfung geplant ist.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Ihnen Kymriah verabreicht wird.

Tests und Untersuchungen

Bevor Sie Kymriah erhalten, wird Ihr Arzt:

- Ihre Lunge, Ihr Herz und Ihren Blutdruck untersuchen.
- Sie auf Anzeichen einer Infektion untersuchen. Jede Infektion wird behandelt, bevor Ihnen Kymriah verabreicht wird.
- untersuchen, ob sich Ihr Krebs verschlimmert.
- Sie auf Anzeichen einer Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (*graft-versus-host disease*) untersuchen, die nach einer Transplantation auftreten kann.
- Ihr Blut auf Harnsäure untersuchen und die Anzahl der Krebszellen in Ihrem Blut messen. Dadurch kann festgestellt werden, ob ein Auftreten einer Erkrankung namens Tumor-Lyse-Syndrom bei Ihnen möglich ist. Sie können Arzneimittel erhalten, die dies verhindern.
- Sie auf eine Hepatitis B-, Hepatitis C- oder HIV-Infektion untersuchen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal bevor Sie Kymriah erhalten, wenn bei Ihnen in der Vergangenheit folgendes aufgetreten ist:

- Fieber, das ein Symptom einer Infektion sein kann. Ihr Arzt wird regelmäßig Ihr Blut untersuchen, da es zu einer Abnahme der Anzahl der Blutzellen und anderer Blutbestandteile kommen kann.
- Messen Sie über 3 bis 4 Wochen nach der Anwendung von Kymriah zweimal pro Tag Ihre Körpertemperatur. Bei erhöhter Körpertemperatur suchen Sie sofort Ihren Arzt auf.
- Extreme Müdigkeit, Schwäche und Kurzatmigkeit, die Symptome eines Mangels an roten Blutkörperchen sein können.
- Wenn Sie leichter Blutungen oder blaue Flecken bekommen, was Symptome für einen Mangel an Zellen im Blut sein können, die Blutplättchen genannt werden.
- Sie dürfen kein Blut und keine Organe, Gewebe oder Zellen für Transplantationen spenden.
- Die Behandlung kann das Ergebnis einiger HIV-Tests beeinflussen – fragen Sie Ihren Arzt danach.

Kinder und Jugendliche

- Es wurden keine formalen Studien an Kindern unter 3 Jahren mit B-Zell-ALL durchgeführt. Kymriah sollte nicht zur Behandlung von DLBCL bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. Der Grund dafür ist, dass die Anwendung von Kymriah bei dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Anwendung von Kymriah zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Der Grund dafür ist, dass andere Arzneimittel einen Einfluss auf die Wirkung von Kymriah haben können.

Insbesondere dürfen Ihnen bestimmte Impfstoffe, sogenannte Lebendimpfstoffe, nicht gegeben werden:

- in den 6 Wochen vor der kurzen Chemotherapie-Behandlung (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion genannt), um Ihren Körper auf die Kymriah-Zellen vorzubereiten.
- während der Behandlung mit Kymriah.
- nach der Behandlung, während sich das Immunsystem wieder erholt.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine Impfung benötigen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal bevor Sie Kymriah erhalten, wenn Sie Arzneimittel nehmen, die Ihr Immunsystem schwächen, wie z. B. Kortikosteroide, da diese Arzneimittel die Wirksamkeit von Kymriah beeinträchtigen können.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Verabreichung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Der Grund dafür ist, dass die Auswirkungen von Kymriah bei schwangeren oder stillenden Frauen nicht bekannt sind und eine Schädigung Ihres ungeborenen Kindes oder Ihres Neugeborenen/Säuglings möglich sein kann.

- Wenn Sie nach der Behandlung mit Kymriah schwanger werden oder vermuten, schwanger zu sein, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt.
- Vor Behandlungsbeginn wird bei Ihnen ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Kymriah sollte nur dann verabreicht werden, wenn das Ergebnis zeigt, dass Sie nicht schwanger sind.

Verhütung bei Frauen und Männern

Besprechen Sie eine Schwangerschaft mit Ihrem Arzt, wenn Sie Kymriah erhalten haben.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach der Verabreichung von Kymriah dürfen Sie nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen, keine Maschinen bedienen oder an Aktivitäten teilnehmen, die Aufmerksamkeit erfordern. Kymriah kann in den ersten 8 Wochen nach der Infusion zu Problemen führen, wie etwa verändertes oder getrübbtes Bewusstsein, Verwirrtheit und Krampfanfälle (Anfälle).

Kymriah enthält Natrium, Dimethylsulfoxid (DMSO) und Dextran 40.

Dieses Arzneimittel enthält 24,3 bis 121,5 mg Natrium pro Dosis. Dies entspricht 1 bis 6 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Wenn Sie bisher noch nie Dextran und DMSO erhalten haben, sollten Sie in den ersten Minuten nach Start der Infusion genau beobachtet werden.

3. Wie wird Ihnen Kymriah verabreicht?

Kymriah wird Ihnen immer von einem Arzt verabreicht.

Kymriah enthält menschliche Blutzellen. Ihr Arzt, der Sie mit Kymriah behandelt, wird daher angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen (Tragen von Handschuhen und Schutzbrille), um eine mögliche Übertragung infektiöser Krankheiten zu vermeiden.

Blutentnahme zur Herstellung von Kymriah

Kymriah wird aus Ihren eigenen weißen Blutzellen hergestellt.

- Ihr Arzt wird Ihnen mit Hilfe eines Katheters, der in eine Ihrer Venen eingeführt wird, Blut entnehmen (eine Prozedur, die Leukapherese genannt wird). Einige Ihrer weißen Blutzellen werden von Ihrem Blut abgetrennt und der Rest Ihres Blutes wird in Ihre Vene zurückgeführt. Dies kann 3 bis 6 Stunden dauern und muss möglicherweise mehrmals durchgeführt werden.
- Ihre weißen Blutzellen werden eingefroren und zur Herstellung von Kymriah verschickt. Die Herstellung von Kymriah dauert normalerweise etwa 3 bis 4 Wochen, kann aber davon abweichen.
- Vor der Verabreichung von Kymriah wird Ihr Arzt bei Ihnen möglicherweise eine mehrtägige Behandlung durchführen, die als Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bezeichnet wird, um Ihren Körper vorzubereiten.

Arzneimittel, die vor der Behandlung mit Kymriah verabreicht werden

30 bis 60 Minuten vor der Verabreichung von Kymriah erhalten Sie eventuell andere Arzneimittel. Diese sollen dabei helfen, Infusionsreaktionen und Fieber zu vermeiden. Zu diesen anderen Arzneimitteln können Folgende gehören:

- Paracetamol
- ein Antihistaminikum wie etwa Diphenhydramin.

Wie wird Ihnen Kymriah verabreicht?

- Ihr Arzt wird überprüfen, ob die Patientenangaben auf dem Infusionsbeutel mit Kymriah mit Ihren persönlichen Daten übereinstimmen.
- Ihr Arzt wird Ihnen Kymriah als Infusion, also als Flüssigkeit durch einen Schlauch, in Ihre Vene verabreichen. Dies dauert normalerweise weniger als 1 Stunde.
- Kymriah ist eine einmalige Behandlung. Es wird Ihnen nicht erneut gegeben werden.

Nachdem Ihnen Kymriah verabreicht wurde

- Sie sollten planen, sich während der ersten 4 Wochen nach der Verabreichung von Kymriah in Reichweite (bis zu 2 Stunden Anfahrt) des Krankenhauses aufzuhalten, in dem Sie behandelt wurden. Ihr Arzt wird Ihnen empfehlen, dass Sie mindestens 10 Tage lang täglich ins Krankenhaus kommen, und wird erwägen, ob es für Sie notwendig ist, die ersten 10 Tage nach der Infusion stationär im Krankenhaus zu bleiben. So kann Ihr Arzt überprüfen, ob Ihre Behandlung wirkt, und Ihnen helfen, wenn bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten.

Wenn Sie einen Termin verpassen, rufen Sie Ihren Arzt oder das Krankenhaus so schnell wie möglich an, um einen neuen Termin zu vereinbaren.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen nach der Infusion von Kymriah bekommen. Üblicherweise treten sie während der ersten 8 Wochen nach der Infusion auf, eventuell aber auch erst später:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Hohes Fieber und Schüttelfrost. Dies können Symptome einer schwerwiegenden Erkrankung namens Zytokin-Freisetzungssyndrom (*cytokine release syndrome*) sein. Andere Anzeichen des Zytokin-Freisetzungssyndroms sind: Schwierigkeiten beim Atmen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, niedriger Blutdruck oder Schwindelgefühl/Benommenheit. Diese Symptome treten fast immer innerhalb der ersten 10 Tage nach der Infusion auf.
- Probleme wie verändertes oder getrübtetes Bewusstsein, Delirium, Verwirrtheit, körperliche Unruhe, Krampfanfälle, Schwierigkeiten beim Sprechen und beim Verstehen von Gesprochenem, Gleichgewichtsstörung.
- Wärmegefühl, Fieber, Schüttelfrost oder Zittern, Halsschmerzen oder Mundgeschwüre können Anzeichen einer Infektion sein.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Schneller Abbau von Tumorzellen, wobei deren Inhalt in das Blut abgegeben wird. Dies kann die Funktion verschiedener Organe des Körpers, besonders der Nieren, des Herzens und des Nervensystems beeinflussen (Tumor-Lyse-Syndrom).

Weitere mögliche Nebenwirkungen

Weitere mögliche Nebenwirkungen sind nachfolgend aufgeführt. Wenn diese Nebenwirkungen schwerwiegend oder ernsthaft werden, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Blasse Haut, Schwäche, Atemnot
- Starke oder verlängert auftretende Blutungen oder blaue Flecken
- Verringerte Spiegel einer oder mehrerer Arten von Blutzellen
- Appetitverlust, Gewichtsabnahme
- Anormale Ergebnisse bei Blutuntersuchungen (hohe Werte an: Harnsäure, Glucose; niedrige Werte an: Phosphat, Kalzium, Kalium, Magnesium)
- Änderungen von Ergebnissen bei Blutuntersuchungen, die anzeigen, wie Ihre Leber und Nieren arbeiten (hohe Werte an: Leberenzymen, Bilirubin, Kreatinin)
- Durst
- Angst, Reizbarkeit
- Verwirrtheit
- Kopfschmerzen
- Schwindelgefühl
- Schneller Herzschlag
- Niedriger oder erhöhter Blutdruck
- Kurzatmigkeit, schweres Atmen, schnelles Atmen, Flüssigkeit in den Lungen
- Blaue Lippen, Hände und Füße
- Husten
- Übelkeit, Erbrechen
- Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall
- Hautausschlag
- Muskel- und Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen

- Geringe Urinausscheidung, dunkler Urin
- Müdigkeit
- Schlafschwierigkeiten
- Schwellungen an Knöcheln, Gliedmaßen und im Gesicht

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Anzeichen und Symptome von Blutgerinnseln
- Rote oder violette Flecken unter der Haut
- Sehr schwere Entzündungen am ganzen Körper (aufgrund des Syndroms der Immunaktivierung)
- Schlaganfall, der beispielsweise zu Schwäche, Gleichgewichtsstörungen, Sprachschwierigkeiten, Sehstörungen, Schwierigkeiten beim Schlucken führen kann
- Anormale Ergebnisse aus Blutuntersuchungen (hohe Werte an: Phosphat, Magnesium, einem Enzym namens alkalischer Phosphatase, das hilft, Lebererkrankungen festzustellen, Fibrin D-Dimer, Serumferritin; niedrige Werte an: Natrium)
- Krampfanfälle
- Unwillkürliches Zittern
- Kribbeln oder Taubheit, auch in Fingern und Zehen
- Nervenschmerzen
- Herzversagen, ausbleibender Herzschlag
- Unregelmäßiger Herzschlag
- Hitzewallungen
- Nasenbluten
- Blähungen (aufgeblähter Bauch), Ansammlung von Flüssigkeit im Bauchbereich
- Trockener Mund, wunde Mund, Blutungen im Mund, Entzündung des Zahnfleisches
- Gelbsucht
- Juckreiz
- Starkes Schwitzen, Nachtschweiß
- Grippeähnliche Erkrankung
- Versagen mehrerer Organe
- Austritt von Flüssigkeiten aus den Blutgefäßen in das umliegende Gewebe. Dies kann zu Gewichtszunahme und Atembeschwerden führen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Kymriah aufzubewahren?

Die folgenden Informationen sind für Ärzte bestimmt

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett des Infusionsbeutels nach verw.bis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Unter -120 °C aufbewahren und transportieren. Das Arzneimittel bis unmittelbar vor Anwendung nicht auftauen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn der Infusionsbeutel eine Beschädigung aufweist oder undicht ist.

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Blutzellen. Für nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterialien sind die lokal geltende Bestimmungen zur biologischen Sicherheit zu beachten.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Kymriah enthält

- Der Wirkstoff von Kymriah heißt Tisagenlecleucel. Jeder Infusionsbeutel mit Kymriah enthält die Tisagenlecleucel-Zelldispersion mit einer chargenabhängigen Konzentration autologer T-Zellen, die genetisch verändert wurden und einen gegen CD19 gerichteten chimären Antigenrezeptor tragen (CAR-positive lebensfähige T-Zellen). 1 bis 3 Beutel enthalten insgesamt $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8 CAR+ lebensfähige T-Zellen.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Glucose, Natriumchlorid, Humanalbumin-Lösung, Dextran 40 zur Injektion, Dimethylsulfoxid, Natriumgluconat, Natriumacetat, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Natrium-N-Acetyltryptophanat, Natriumcaprylat, Aluminium und Wasser für Injektionszwecke. Siehe Abschnitt 2: „Kymriah enthält Natrium, Dimethylsulfoxid (DMSO) und Dextran 40“.

Wie Kymriah aussieht und Inhalt der Packung

Kymriah ist eine Zelldispersion zur Infusion. Es wird in einem Infusionsbeutel geliefert, der eine trübe bis klare, farblose bis leicht gelbliche Zelldispersion enthält. Jeder Beutel enthält 10 ml bis 50 ml Dispersion.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

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

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

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.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Herstellung des Infusionsbeutels

Das Auftauen von Kymriah und die Infusion müssen zeitlich aufeinander abgestimmt werden. Legen Sie die Infusionszeit im Voraus fest, damit mit dem Auftauen so begonnen werden kann, dass Kymriah zur Verfügung steht, wenn der Patient für die Infusion bereit ist. Sobald Kymriah aufgetaut ist und Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) erreicht hat, sollte es innerhalb von 30 Minuten, einschließlich jeglicher Unterbrechung während der Infusion, infundiert werden, um die maximale Lebensfähigkeit des Zellproduktes zu erhalten.

Der Infusionsbeutel sollte während des Auftauens in einen zweiten, sterilen Beutel gelegt werden, um die Ports vor einer Kontamination zu schützen und um ein Auslaufen für den unwahrscheinlichen Fall eines undichten Infusionsbeutels zu verhindern. Kymriah sollte unter Verwendung eines Wasserbads oder einer trockenen Auftaumethode bei 37 °C aufgetaut werden, bis im Infusionsbeutel kein Eis mehr zu sehen ist. Nach Beendigung des Auftauvorgangs sollte der Beutel sofort aus der Auftauvorrichtung entnommen und bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) bis zur Infusion aufbewahrt werden. Wenn mehr als 1 Infusionsbeutel für die Behandlungsdosis erhalten wurde, sollte der nächste Beutel erst aufgetaut werden, nachdem der Inhalt des vorherigen Beutels infundiert wurde.

Kymriah darf nicht bearbeitet werden. Kymriah darf z. B. vor der Infusion nicht gewaschen (zentrifugiert und in einem neuen Medium suspendiert) werden.

Der/die Infusionsbeutel muss/müssen vor dem Auftauen auf Beschädigungen oder Risse untersucht werden. Wenn der Infusionsbeutel mit Kymriah eine Beschädigung aufweist oder undicht ist, darf der Inhalt nicht infundiert werden, sondern muss gemäß den lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit entsorgt werden.

Anwendung

Kymriah sollte als intravenöse Infusion von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, das über Erfahrung mit immunsupprimierten Patienten verfügt und alle notwendigen Maßnahmen zur Behandlung einer Anaphylaxie ergreifen kann. Es ist darauf zu achten, dass mindestens vier Dosen Tocilizumab und eine Notfallausrüstung vor Infusionsbeginn und während der Rekonvaleszenz zur Verfügung stehen.

Die Identität des Patienten muss mit den Patientenangaben auf dem Infusionsbeutel übereinstimmen. Kymriah ist nur zur autologen Anwendung bestimmt. Kymriah sollte als intravenöse Infusion durch einen latexfreien Infusionsschlauch ohne einen Leukozytendepletionsfilter als Schwerkraftinfusion mit einer Geschwindigkeit von circa 10 bis 20 ml pro Minute verabreicht werden. Der gesamte Inhalt der Infusionsbeutel sollte infundiert werden. Der Schlauch sollte mit steriler Kochsalzlösung zur Infusion (9 mg/ml; 0,9 %) vor der Infusion luftfrei befüllt und nach der Infusion gespült werden. Nach der Infusion des vollständigen Volumens sollte der Infusionsbeutel mit 10 bis 30 ml Kochsalzlösung zur Infusion (9 mg/ml; 0,9 %) nachgespült werden, um sicherzustellen, dass dem Patienten so viele Zellen wie möglich infundiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung oder bei Anwendung von Kymriah

Kymriah enthält genetisch veränderte menschliche Blutzellen. Lokal geltende Bestimmungen zur biologischen Sicherheit sind bei der Entsorgung zu beachten.

Alle Materialien, die mit Kymriah in Kontakt gekommen sind (Fest- und Flüssigabfall), müssen als möglicherweise infektiöses Material in Übereinstimmung mit den lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit gehandhabt und entsorgt werden.

Innerhalb der Einrichtung sollte Kymriah in geschlossenen, bruch- und auslaufsicheren Behältnissen transportiert werden.

Kymriah wird aus autologem Blut des Patienten hergestellt, das mittels Leukapherese gewonnen wird. Das vom Patienten stammende Leukapheresat und Kymriah können ein Risiko für das medizinische Fachpersonal, das mit dem Leukapheresat oder dem Arzneimittel umgeht, darstellen, da infektiöse Viren übertragen werden können. Daher sollte das medizinische Fachpersonal geeignete Vorsichtsmaßnahmen treffen (Tragen von Handschuhen und Schutzbrille), wenn es mit Leukapheresat oder Kymriah arbeitet, um eine mögliche Übertragung von infektiösen Krankheiten zu vermeiden.