

Kymriah®
(tisagenlecleucel)

Novartis Biociências SA
Células em dispersão para infusão
1,2 x 10⁶ a 6 x 10⁸ células

Bula Paciente

KYMRIAH®

tisagenlecleucel

APRESENTAÇÕES

Kymriah® 1,2 x 10⁶ a 6 x 10⁸ de células em dispersão para infusão em uma ou mais bolsas de 10 mL a 50 mL para uso intravenoso.

VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO e USO PEDIÁTRICO (vide indicações)****COMPOSIÇÃO**

Cada bolsa de Kymriah® contém dispersão de células tisagenlecleucel a uma concentração dependente do lote de células T autólogas geneticamente modificadas para expressar um receptor de antígeno quimérico anti-CD19 (células T positivas para CAR).

A concentração de células T positivas para CAR depende da indicação e do peso corpóreo do paciente (este último apenas para leucemia linfoblástica aguda [LLA] de células B). A composição celular e o número final de células variam entre os lotes individuais do paciente. A informação quantitativa referente às células T positivas para CAR/mL e o total de células no produto são apresentadas em um documento específico para cada lote que acompanha o Kymriah®.

Excipientes: Plasma Lyte A pH 7,4 injetável (injeção de múltiplos eletrólitos tipo 1), dextrose em cloreto de sódio injetável, dextrana em dextrose injetável, albumina humana e DMSO (dimetilsulfóxido).

Este medicamento contém 121,31 mg de sódio por bolsa de 50 mL.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE**1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

Kymriah® é usado para tratar as seguintes doenças nos casos em que o tratamento anterior não funcionou (refratário) ou em que a doença retornou, apesar dos tratamentos anteriores (recidiva):

- **Leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA de células B)** – uma forma de câncer que afeta alguns tipos de glóbulos brancos. Pode ser usado em crianças e adultos jovens até e incluindo 25 anos de idade.
- **Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB)** – uma forma de câncer que afeta alguns tipos de glóbulos brancos, principalmente nos linfonodos. Pode ser usado em adultos (18 anos de idade ou mais).
- **Linfoma folicular (FL)** - uma forma de câncer que afeta alguns tipos de glóbulos brancos, chamados linfócitos, principalmente nos gânglios linfáticos. É chamado de linfoma 'folicular' porque os glóbulos brancos anormais geralmente se desenvolvem em aglomerados chamados 'fóliculos' dentro dos linfonodos. Pode ser usado em adultos (18 anos de idade ou mais).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Kymriah®, também conhecido como tisagenlecleucel, é feito a partir de seus próprios glóbulos brancos, chamados células T. As células T são importantes para que o seu sistema imunológico (as defesas do corpo) funcione adequadamente. Kymriah® é fornecido em uma bolsa para infusão.

As células T são retiradas do seu sangue e um novo gene é colocado nestas células para que possam ter como alvo as células cancerosas de seu corpo. Quando Kymriah® é infundido no seu sangue, as células T modificadas encontram e matam as células cancerosas.

Caso tenha alguma dúvida sobre como o Kymriah® funciona ou por que este medicamento foi prescrito para você, pergunte ao seu médico.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você for alérgico (hipersensível) ao tisagenlecleucel ou a qualquer outro excipiente de Kymriah®, incluindo dimetilsulfóxido (DMSO) ou dextrana (listados na seção Composição).

Se você achar que pode ser alérgico, consulte o seu médico.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Leia com atenção toda esta bula antes de você (ou seu filho/a) tomar este medicamento, pois ela contém informações importantes.

Guarde esta bula. Você pode precisar consultá-la novamente.

Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.

Se algum dos efeitos colaterais afetar você (ou seu filho/a) gravemente ou se você observar qualquer efeito colateral não listado nesta bula, fale com o seu médico.

O seu médico entregará a você um Cartão de Alerta do Paciente. Leia-o atentamente e siga as instruções que constam nele.

Sempre mostre o Cartão de Alerta do Paciente ao seu médico ou enfermeiro (ou de seu[sua] filho/a) quando for consultá-lo ou se for ao hospital.

As informações contidas nesta bula são para você ou para o seu filho ou filha, mas na bula constará apenas “você”.

Siga rigorosamente todas as orientações do médico. Elas talvez sejam diferentes das informações gerais contidas nesta bula.

Advertências e precauções

Kymriah® é feito a partir dos seus próprios glóbulos brancos e só deve ser administrado a você.

Antes de receber Kymriah®, você deve informar o seu médico:

- Se você tiver passado por um transplante de células-tronco nos últimos 4 meses. O médico verificará se você tem sinais ou sintomas de doença do enxerto contra hospedeiro (DECH). Isso acontece quando as células transplantadas atacam o seu corpo, causando sintomas como erupção cutânea, náusea, vômito, diarreia e fezes com sangue.
- Se você tiver algum problema de pulmão ou coração ou pressão arterial.
- Se você perceber que os sintomas de linfoma ou leucemia estão piorando. Se você tiver leucemia, isso pode incluir febre, sensação de fraqueza, sangramento das gengivas, hematomas. Se você tiver linfoma, isso pode incluir febre sem explicação, sensação de fraqueza, suores noturnos, perda de peso súbita.
- Se você teve hepatite B (HBV), hepatite C (HBC), infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou pelo vírus linfotrópico de células T humano (HTLV).
- Se estiver grávida, achar que pode estar grávida ou estiver planejando engravidar (consulte as seções “Gravidez e lactação” e “Contracepção para mulheres e homens”).
- Se você recebeu uma vacinação nas 6 semanas anteriores ou planeja tomar uma vacina nos próximos meses.
- Se você tiver uma infecção. A infecção será tratada antes da infusão de Kymriah®.

Se alguma das opções acima se aplicar a você (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico antes de receber Kymriah®.

Informe imediatamente o seu médico se você apresentar algum desses sintomas após a administração de Kymriah®:

- Febre alta, tontura, desorientação e coloração azul dos lábios ou das extremidades podem ser sintomas de um quadro clínico grave chamado síndrome de liberação de citocinas (SLC). Outros sintomas de SLC são batimento cardíaco acelerado, calafrios, dor muscular, dor nas articulações, náusea, vômito, diarreia, suores excessivos, erupção cutânea, perda de apetite, fadiga, dor de cabeça, alterações de personalidade, confusão, paralisia parcial ou de todo o corpo, rigidez no pescoço, fala ou movimentos oculares anormais, falta de ar, dificuldade para respirar, respiração acelerada. Quando ocorrem, esses sintomas são quase sempre observados nos primeiros 14 dias após a infusão e duram cerca de 4 a 8 dias.
- Se você apresentar problemas neurológicos como alteração ou diminuição da consciência, delírio, ansiedade, tontura, tremor, dor de cabeça, confusão, agitação, convulsões, dificuldade para falar e entender e perda de equilíbrio. Isso ocorre geralmente nas primeiras 8 semanas após a infusão, mas pode ocorrer depois também (toxicidades neurológicas). Esses podem ser sintomas de uma condição chamada síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Imunes Efetoras – ICANS.
- Se você tiver sensação de que seu corpo está quente, febre, calafrios ou tremores. Podem ser sintomas de uma infecção.
- Se você tiver sintomas de um novo câncer, incluindo um novo linfoma ou leucemia de um tipo de glóbulo branco chamado células T. Se você tem leucemia de células T, isso pode incluir sintomas de febre, sensação de fraqueza,

sangramento nas gengivas, hematomas. Se você tem linfoma de células T, isso pode incluir sintomas de febre inexplicável, sensação de fraqueza, suores noturnos, perda repentina de peso. Seu médico irá monitorar seus sinais e sintomas.

- Se você desenvolver infecções frequentes com dor de garganta ou aftas, elas podem ser sintomas de um nível baixo de glóbulos brancos (*neutropenia com febre alta*).
- Cansaço extremo, fraqueza e falta de ar, que podem ser sintomas de uma falta de glóbulos vermelhos.
- Sangramento ou aparecimento de hematomas com mais facilidade podem ser sintomas de níveis baixos de células do sangue conhecidas como plaquetas.
- Os excipientes de Kymriah® chamados DMSO ou dextrano 40 podem causar dificuldade para respirar, tonturas (possíveis sintomas de reações alérgicas ou de hipersensibilidade graves). Seu médico irá monitorá-lo para sinais e sintomas de uma reação alérgica durante e após o tratamento com Kymriah®. Veja também a seção 3. Quando não devo usar este medicamento?

Monitoramento antes e depois do seu tratamento com Kymriah®

Antes de receber Kymriah®

Antes de receber a infusão de Kymriah®, seu médico irá:

- Verificar o funcionamento de seu pulmão, coração e pressão arterial.
- Procurar qualquer sinal de infecção. Qualquer infecção ativa será tratada antes da administração de Kymriah®.
- Verificar se o linfoma ou leucemia está piorando.
- Verificar os sinais de uma complicação médica chamada “doença do enxerto contra hospedeiro (DECH)” que pode ocorrer geralmente após um transplante anterior.
- Verificar o seu sangue quanto ao ácido úrico e quantas células cancerosas existem no sangue. Isso mostrará se você provavelmente tem “síndrome de lise tumoral (SLT)” – se necessário, você receberá medicamentos para ajudar a reduzir a probabilidade que isso ocorra.
- Verificar se você tem algum anticorpo de hepatite B ou C, HIV ou HTLV no sangue.

Após receber Kymriah®

- O seu médico irá orientar você para ficar nas proximidades (até 1 hora de distância) do hospital onde você foi tratado por pelo menos 4 semanas depois de receber Kymriah®. O seu médico irá monitorar você diariamente durante os 10 primeiros dias e considerará se você precisa ficar internado no hospital após a infusão. Isso é para que o médico possa verificar se o seu tratamento está funcionando e ajudá-lo caso tenha qualquer efeito colateral.
- O seu médico irá monitorar regularmente o seu exame de sangue depois da administração de Kymriah®, pois você pode ter uma redução no número de células sanguíneas e componentes do sangue (*diminuição dos glóbulos brancos, diminuição de neutrófilos, diminuição de linfócitos, hipogamaglobulinemia*).
- O seu médico verificará regularmente sinais de síndrome de liberação de citocinas ou problemas neurológicos.
- Alguns tipos de exames de HIV podem ser afetados – pergunte ao seu médico sobre isso.
- Não doe sangue, órgãos, tecidos, espermatozoides, oócitos nem outras células.
- Você deverá ser monitorado por toda a vida para verificar se seu linfoma ou leucemia retornou ou se ocorreu um novo câncer como o câncer de um tipo de glóbulo branco chamado células T. Caso ocorra um novo câncer, seu médico ou você deverá entrar em contato com a Novartis (através do Serviço de Informação ao Consumidor – vide seção “Dizeres Legais”).
- Você deve ser monitorado quanto a eventos neurológicos.
- Você deve ser monitorado quanto a sinais e sintomas de infecção.
- Você deve ser monitorado quanto a sinais e sintomas de SLT.

Crianças

Kymriah® não foi estudado de forma suficiente em crianças com LLA de células B com menos de 3 anos de idade.

Kymriah® não foi estudado em crianças e adolescentes com LDGCB ou LF com menos de 18 anos de idade e não deve ser administrado nesta faixa etária.

Idosos (65 anos de idade ou mais)

Em pacientes com LLA de células B, Kymriah® não foi estudado suficientemente em idosos (65 anos de idade ou mais) e não deve ser administrado nesta faixa etária.

Pacientes com 65 anos ou mais com linfoma difuso de grandes células B ou linfoma folicular podem receber Kymriah® da mesma forma que os adultos mais jovens.

Pacientes soropositivos para o vírus linfotrófico de células T humano (HTLV)

A triagem para HTLV deve ser realizada de acordo com as diretrizes clínicas antes da coleta das células para fabricação.

As doenças-alvo de tisagenlecleucel são uma ameaça à vida e as opções de tratamento alternativo são limitadas ou não existem. Portanto, considera-se que o benefício do tratamento supera o risco de possível reativação viral.

A decisão de prescrever e administrar tisagenlecleucel em um paciente HTLV positivo deve ser baseada na avaliação do médico responsável pelo tratamento se o benefício antecipado supera o risco e se existem opções alternativas apropriadas.

Uso de outros medicamentos (interações com outros medicamentos, incluindo vacinas ou produtos biológicos)

Antes de administrar Kymriah[®], informe o seu médico se estiver tomando, se tomou recentemente ou pode vir a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos sem prescrição médica, porque eles podem afetar a forma como o Kymriah[®] funciona.

Em especial, não receba vacinas “vivas”:

- nas 6 semanas antes de receber um curto ciclo de quimioterapia para preparar o seu corpo para as células de Kymriah[®] (quimioterapia de “linfodepleção”).
- durante o tratamento com Kymriah[®].
- após o tratamento enquanto o sistema imunológico está se recuperando.

Fale com o médico se você precisar de alguma vacinação.

Antes de receber Kymriah[®], informe o seu médico ou enfermeiro se estiver tomando algum medicamento que enfraqueça o seu sistema imunológico, como corticosteroides, uma vez que estes medicamentos podem interferir no efeito do Kymriah[®].

Gravidez e lactação

Caso esteja grávida ou amamentando, se achar que pode estar grávida ou estiver planejando engravidar, consulte o seu médico antes de tomar Kymriah[®]. Isso porque os efeitos de Kymriah[®] em mulheres grávidas ou amamentando não são conhecidos e podem prejudicar o bebê que ainda não nasceu ou o recém-nascido/bebê.

O seu médico verificará a possibilidade de você estar grávida.

Se você engravidar ou achar pode estar grávida após ter iniciado o tratamento com Kymriah[®], informe o seu médico imediatamente.

O seu médico explicará a você os possíveis riscos de receber Kymriah[®] durante a gravidez ou a amamentação.

Contraceção para mulheres e homens

Mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos eficazes após receber Kymriah[®]. Pergunte ao médico sobre as opções de métodos contraceptivos eficazes.

Homens sexualmente ativos recebendo Kymriah[®] devem usar preservativo nas relações sexuais.

Converse com o seu médico sobre a gravidez ou sobre gerar um filho se você tiver recebido Kymriah[®].

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não dirija, não use máquinas nem participe de atividades para as quais você precise estar alerta. Kymriah[®] pode causar problemas como alteração ou diminuição da consciência, confusão e convulsões (crises) nas 8 semanas seguintes à infusão.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

As informações a seguir destinam-se apenas aos médicos:

Como conservar o Kymriah[®]?

- Mantenha este medicamento fora da vista e do alcance de crianças.
- Kymriah[®] deve ser armazenado em um sistema com monitoramento de temperatura ≤ -120 °C. Não descongelar o produto até estar pronto para uso.

Bolsa de infusão

Inspecção e descongelamento da(s) bolsa(s) de infusão: O período entre descongelamento e infusão do Kymriah® deve ser coordenado. Confirme o horário da infusão com antecedência e ajuste o início do descongelamento de maneira que Kymriah® esteja disponível para infusão quando o paciente estiver pronto. Depois que Kymriah® tiver sido descongelado e estiver em temperatura de 20 °C a 25 °C, ele deve ser infundido em até 30 minutos para manter a viabilidade máxima do produto, incluindo interrupções durante a infusão.

A bolsa de infusão deve ser colocada em uma segunda bolsa, para evitar derramamentos em caso de vazamento e para proteger os acessos de contaminação durante o descongelamento. A(s) bolsa(s) criogênica(s) deve(m) ser examinada(s) quanto a rupturas ou rachaduras. Kymriah® deve ser descongelado a 37 °C usando-se imersão em água ou o método de descongelamento a seco, até que não haja gelo visível na bolsa de infusão. A bolsa deve ser removida imediatamente do dispositivo de descongelamento e não deve ser armazenada a 37 °C após a conclusão do descongelamento. Se mais de uma bolsa foi recebida para a dose de tratamento, a segunda bolsa só deve ser descongelada depois que o conteúdo da bolsa anterior tiver sido infundido.

Caso a bolsa do produto celular Kymriah® pareça ter sido danificada ou esteja vazando, ela não deve ser usada para infusão e deve ser descartada de acordo com os procedimentos locais de biossegurança.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do medicamento

Kymriah® é apresentado em uma bolsa de infusão com uma dispersão de células incolor a ligeiramente amarelada (tisagenlecleucel).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**Como você receberá o Kymriah®**

Kymriah® será sempre administrado a você por um profissional de saúde qualificado em um centro de tratamento qualificado.

Kymriah® contém células sanguíneas humanas. Desse modo, o seu médico deve adotar as devidas precauções (usar luvas e óculos, por exemplo) ao manusear o Kymriah® para evitar a potencial transmissão de doenças infecciosas.

Coleta de sangue para a fabricação de Kymriah

Kymriah® é feito a partir de seus próprios glóbulos brancos.

- O seu médico coletará um pouco do seu sangue usando um tubo colocado em sua veia – isso se chama “leucaférese”. Isso pode levar de 3 a 6 horas e pode ser repetido.
- Suas células sanguíneas são congeladas e enviadas para a fabricação de Kymriah®. Leva-se cerca de 3 a 4 semanas para a fabricação de Kymriah®, mas o tempo pode variar.
- Kymriah® é um tratamento fabricado especificamente para você. Há situações nas quais Kymriah® não pode ser fabricado com sucesso e ser administrado a você. Em alguns casos, pode-se tentar uma segunda fabricação do produto.

Terapia provisória/possível piora da doença

- Durante a espera da fabricação do Kymriah®, a doença subjacente pode piorar e progredir.
- Embora Kymriah® esteja sendo fabricado, pode ser necessária uma terapia adicional (um tipo de quimioterapia conhecida como “terapia provisória”) para estabilizar o câncer. Isso talvez induza efeitos colaterais que podem ser graves ou representar ameaça à vida. O médico responsável informará a você os possíveis efeitos colaterais desta terapia.

Terapia de preparação (terapia linfodepletora)

Antes da administração de Kymriah[®], o seu médico poderá administrar uma quimioterapia específica por alguns dias para preparar o seu corpo. Este tipo de quimioterapia, chamada terapia linfodepletora, diminuirá o número de células T em seu corpo para abrir espaço para as novas células T modificadas.

Medicamentos administrados antes da infusão de Kymriah[®]

Durante os 30 a 60 minutos antes da administração de Kymriah[®], você pode receber outros medicamentos para ajudar a reduzir as reações à infusão e/ou febre. Estes podem incluir acetaminofeno (paracetamol) e um anti-histamínico H1, como difenidramina.

Como o Kymriah[®] é administrado a você

- O seu médico verificará se os identificadores individuais do paciente na bolsa de infusão de Kymriah[®] correspondem a você.
- O seu médico administrará Kymriah[®] em você por infusão, o que significa que será administrado por gotejamento através de um tubo em sua veia. Isso normalmente leva menos de 1 hora. Durante a infusão, o seu médico irá verificar se você apresenta dificuldade para respirar ou tonturas (possíveis sintomas de reações alérgicas).

Kymriah[®] é um tratamento de uso único. Ele não será administrado novamente.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

As informações a seguir destinam-se apenas aos médicos:

Administração

A infusão intravenosa de Kymriah[®] deve ser administrada por um médico experiente com pacientes imunossuprimidos e preparado para tratar anafilaxia.

Um mínimo de duas doses de tocilizumabe por paciente para uso no caso de síndrome de liberação de citocinas e equipamento de emergência devem estar disponíveis no local antes da infusão. Os hospitais devem ter acesso oportuno a doses adicionais de tocilizumabe.

A fabricação e liberação do Kymriah[®] normalmente levam cerca de 3 a 4 semanas.

Kymriah[®] não deve ser manipulado. Por exemplo, Kymriah[®] não deve ser lavado (preparado e ressuspenso em novos meios) antes da infusão. Todo o conteúdo da bolsa de infusão deve ser infundido.

A identidade do paciente deve ser correspondente aos identificadores do paciente na bolsa de infusão. Kymriah[®] destina-se somente para uso autólogo. Kymriah[®] deve ser administrado como infusão intravenosa usando equipo para infusão sem látex e sem filtro de depleção de leucócitos, aproximadamente de 10 a 20 mL por minuto por fluxo de gravidade e ajustado conforme apropriado para crianças menores e volumes menores. Soro fisiológico (SF) normal estéril deve ser usado para preparar o equipo antes da infusão, bem como para enxaguá-lo posteriormente. Quando o volume total de Kymriah[®] tiver sido infundido, a bolsa criogênica de Kymriah[®] deve ser lavada com 10 a 30 mL de soro fisiológico normal por retropreparação para garantir que o maior número possível de células seja infundido no paciente.

Precauções a serem adotadas antes do manuseio ou administração de Kymriah[®]

Kymriah[®] contém células geneticamente modificadas. As diretrizes locais de biossegurança aplicáveis ao manuseio e descarte desses produtos devem ser seguidas.

Kymriah[®] é preparado a partir do sangue autólogo do paciente coletado por leucaférese. O material de leucaférese do paciente e o Kymriah[®] podem trazer um risco de transmissão de vírus infecciosos a profissionais de saúde que manusearem o produto. Conseqüentemente, os profissionais de saúde devem empregar precauções adequadas ao manusear o material de leucaférese ou o Kymriah[®] para evitar a possível transmissão de doenças infecciosas ao manusear o produto.

A triagem para HBV, HCV, HIV e HTLV deve ser realizada de acordo com as diretrizes clínicas antes da coleta de células para fabricação.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Kymriah® é um tratamento de uso único e não será administrado novamente.

Kymriah® será sempre administrado a você por um profissional de saúde qualificado em um centro de tratamento qualificado.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Assim como ocorre com qualquer medicamento, os pacientes tratados com Kymriah® podem apresentar efeitos colaterais, embora isso não aconteça com todos os pacientes.

Alguns efeitos colaterais são graves. Procure imediatamente atendimento médico se você sentir algum dos seguintes efeitos:

Muito comuns: podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas

- Sinais e sintomas de **síndrome de liberação de citocinas (SLC)**, (*um quadro clínico causado por uma liberação intensa e rápida de proteínas chamadas citocinas no sangue*), como febre alta, tontura, desorientação, coloração azul dos lábios ou extremidades, falta de ar, respiração acelerada, dificuldade para respirar, calafrios, dor muscular, dor nas articulações, náusea, vômito, falta de apetite, fadiga, batimento cardíaco acelerado, dor de cabeça, alterações de personalidade, confusão, paralisia parcial ou de todo o corpo, rigidez no pescoço, fala ou movimentos oculares anormais.
- Sinais e sintomas de **distúrbios sanguíneos**, como infecções frequentes, fraqueza, fadiga, febre, calafrios e/ou tremores, dor de garganta, úlceras na boca, erupção cutânea, inchaço, pele amarelada ou pálida, olhos amarelos, sangramento ou hematoma espontâneo, sangramento interno e/ou externo não controlado, sangue na urina, falta de ar, movimento anormal do corpo, irritabilidade.
- Sinais e sintomas de **infecção**, como sensação de que seu corpo está quente, febre, calafrios ou tremores.

Comuns: podem afetar até 1 entre 10 pessoas

- Sinais e sintomas de **insuficiência cardíaca, piora da insuficiência cardíaca ou parada cardíaca**, como batimento cardíaco acelerado e/ou irregular, falta de ar, dificuldade para respirar ao se deitar, inchaço das pernas ou pés, interrupção dos batimentos cardíacos.
- Agitação involuntária do corpo, dificuldade em escrever, dificuldade em expressar pensamentos verbalmente, atenção prejudicada, sonolência (possíveis sintomas da Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Imunes Efetoras - ICANS)

Esses efeitos colaterais são **graves** (alguns deles podem ser fatais ou representar ameaça à vida). Se esses sinais ocorrerem, avise **imediatamente** o seu médico ou dirija-se ao pronto-socorro do hospital mais próximo.

Outros efeitos colaterais do Kymriah® também incluem os seguintes (listados de acordo com a frequência).

Informe o seu médico assim que possível se observar algum deles:

Muito comuns: podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas

- Efeitos colaterais que afetam o intestino, como falta de apetite, dor abdominal (na barriga), náusea, vômito, diarreia, constipação, perda de peso;
- Efeitos colaterais associados ao seu quadro clínico geral, incluindo dor, febre, cansaço (fadiga) ou calafrios;
- Fraqueza muscular, espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal (*possíveis sintomas de baixo nível de potássio no sangue*);
- Tornozelos inchados (*possível sintoma de baixo nível de albumina no sangue*);
- Dor nas juntas (*artralgia ou dor articular*);
- Dor musculoesquelética
- Efeitos colaterais que afetam os órgãos respiratórios, como tosse, respiração acelerada, falta de ar ou dificuldade para respirar (*possíveis sintomas de taquipneia ou dispneia*);
- Erupção cutânea;

- Alterações de personalidade, dor de cabeça, confusão, paralisia parcial ou de todo o corpo, rigidez no pescoço, movimentos dos olhos e fala anormais (*possíveis sintomas de encefalopatia ou encefalopatia metabólica, um distúrbio do cérebro*);
- Tontura, desorientação (*possíveis sintomas de pressão arterial anormalmente baixa*);
- Coloração azul dos lábios ou extremidades (*diminuição de oxigênio nos tecidos*);
- Falta de ar (*possível sintoma de edema pulmonar, um acúmulo de líquido nos alvéolos [espaços de ar] nos pulmões, que impede que o oxigênio chegue ao sangue*);
- Volume urinário gravemente reduzida (*possível sintoma de lesão renal aguda*).

Comuns: podem afetar até 1 entre 10 pessoas

- Erupção cutânea, náusea, vômito, diarreia incluindo sangue nas fezes (*possíveis sintomas de doença do enxerto contra hospedeiro, um quadro clínico onde o tecido do doador transplantado ataca o tecido no corpo do receptor*);
- Produzir e eliminar menos urina do que o normal e/ou espasmos musculares, possíveis sintomas de um aumento de potássio, fosfato e ácido úrico no sangue que pode causar problemas nos rins (*possíveis sintomas de síndrome de lise tumoral, um quadro clínico que pode ocorrer durante o tratamento do câncer, quando grandes quantidades de células tumorais são exterminadas [lisadas] ao mesmo tempo pelo tratamento, liberando seu conteúdo na corrente sanguínea*);
- Convulsão, crises (*convulsões*);
- Nível reduzido de cálcio no sangue, o que às vezes causa câimbras;
- Dor intensa nos nervos (*neuralgia*);
- Angústia emocional excessiva (ansiedade)
- Distúrbios do sono
- Estado de confusão grave (delírio)
- Inchaço e edema (*possíveis sintomas de síndrome de extravasamento capilar no contexto de SLC, um quadro clínico em que o plasma do sangue sai pela parede de um pequeno vaso sanguíneo*), inchaço dos membros (*trombose*), da face ou inchaço generalizado;
- Efeitos colaterais que afetam a circulação sanguínea, incluindo dor de cabeça, tontura (*possíveis sintomas de pressão alta*);
- Inchaço da barriga (*sinal de acúmulo de líquido na barriga*);
- Alterações ou perda da visão;
- Efeitos colaterais associados ao seu quadro clínico geral, incluindo dor de garganta, nariz entupido, dor nas articulações ou músculos (*possíveis sintomas de doença semelhante à gripe*), dor de cabeça, tontura;
- Reações à infusão, incluindo febre, calafrios, tremores, náusea, vômito, cansaço, tontura, dor no local onde é inserida a agulha de infusão, bolhas, coceira, falta de ar ou chiado no peito;
- Efeitos colaterais que afetam o intestino, como inchaço da barriga (distensão abdominal), aftas (*estomatite*), boca seca;
- Dor nos músculos (*mialgia*), dor nos ossos, dor nos membros, dor nas costas;
- Efeitos colaterais que afetam o sistema nervoso, incluindo tremores involuntários do corpo (*tremor*), formigamento ou dormência (*parestesia*), comprometimento da memória ou raciocínio (*distúrbios cognitivos*), sensação de dormência ou formigamento nos dedos das mãos e dos pés (*neuropatia periférica*), movimentos incontroláveis ou ações do corpo, incluindo tremores, reflexos, tiques, espasmos, contrações ou problemas ao andar (*disfunção motora*), dificuldade para falar ou entender a fala (*distúrbios da fala*);
- Efeitos colaterais que afetam os órgãos respiratórios, como dificuldade para respirar, dor ao respirar (*possíveis sintomas de síndrome respiratória aguda, derrame pleural ou infiltração pulmonar [incomum]*);
- Efeitos colaterais que afetam a pele e o tecido sob a pele, incluindo flogachos, suores noturnos, coceira (*prurido*), vermelhidão na pele (*eritema*), suor excessivo (*hiperidrose*);
- Efeitos colaterais que afetam o metabolismo, incluindo possíveis sintomas de nível alto de açúcar no sangue (*sede, pouco volume de urina, urina escura, pele avermelhada e seca, irritabilidade*) ou possíveis sintomas de excesso no volume de sangue circulante (*falta de ar, dificuldade para respirar, sem fôlego*);
- Efeitos colaterais que afetam o fígado e a vesícula biliar, como pele e olhos amarelos (*possíveis sintomas de nível alto de bilirrubina no sangue*);
- Aumento temporário de órgãos (possível sintoma de síndrome do compartimento abdominal, um quadro clínico em que ocorre o aumento da pressão dentro da barriga);
- Febre alta, calafrios, dificuldade para respirar, pele e olhos amarelos, sangue nas fezes, volume de urina gravemente reduzido (*possíveis sintomas de síndrome da falência múltipla de órgãos*);

- Cansaço, confusão, contrações musculares, convulsões (*possíveis sintomas de nível baixo de sódio no sangue*);
- Uma síndrome de hiperativação imunológica caracterizada por sinais e sintomas de inflamação extrema (*linfocitose hematofagocítica*).

Incomuns: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- Fraqueza ou paralisia dos membros ou da face, dificuldade para falar (*possíveis sintomas de infarto cerebral isquêmico*).
- Dificuldade em controlar os movimentos (*ataxia*)

Desconhecida: a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis

- Dificuldade para respirar, tontura, possíveis sintomas de reações alérgicas (*reação anafilática/reação relacionada à infusão*);
- Fraqueza ou dormência nos braços ou pernas, piora ou perda de visão, pensamentos fixos e irracionais que não são compartilhados por outras pessoas, dor de cabeça, perda de memória ou pensamento, comportamentos incomuns (*possíveis sintomas de neurotoxicidade*).
- Um novo tipo de câncer que começa em um tipo de glóbulo branco chamado células T (malignidade secundária de origem de células T).

Podem ser observados alguns resultados anormais de exames laboratoriais com Kymriah®. Isso talvez não cause sintomas e só pode ser descoberto por meio de exames laboratoriais realizados pelo seu médico:

- Resultado anormal do exame de sangue do fígado (*nível elevado de uma enzima chamada alanina aminotransferase (ALT) e/ou aspartato aminotransferase (AST) e/ou níveis elevados de bilirrubina e/ou níveis elevados de fosfatase alcalina no sangue que ofereçam informações sobre a saúde do fígado*);
- Resultado anormal do exame de sangue dos rins (*nível elevado de creatinina no sangue*);
- Diminuição das imunoglobulinas no sangue, o que pode levar a infecções frequentes e persistentes;
- Problema na coagulação sanguínea (*coagulopatia, aumento do índice internacional normalizado, prolongamento do tempo de protrombina [comum], diminuição do fibrinogênio sanguíneo [comum], coagulopatia, prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada [comum]*);
- Resultados anormais do exame de sangue (*possíveis sintomas de nível baixo ou nível alto de fosfato no sangue, nível alto de ácido úrico, nível baixo ou alto de magnésio, nível alto de cálcio, nível alto de sódio, nível alto de potássio, nível alto de uma enzima chamada fosfatase alcalina sérica, nível alto de dímero d de fibrina, nível alto de ferro, nível alto de ferritina sérica*);

Se você ou seu filho(a) notar qualquer efeito colateral não mencionado nesta bula, informe o seu médico.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

Não aplicável.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0068.1180.001-0

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Importado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90

São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Fabricado por: Novartis Pharmaceuticals Corporation, Morris Plains, Nova Jersey - Estados Unidos ou Novartis Pharma Stein AG Novartis Technical Operations Schweiz Stein Cell and Gene Therapy, Schaffhauserstrasse, Stein - Suíça.

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/06/2024.



BPL 30.05.24 + 03.06.24
2024-PSB/GLC-1427-s
2024-PSB/GLC-1422-e
VP4

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/05/2022	4207632/22-1	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	26/05/2021	2031128/21-3	11587 – Produto de Terapia avançada – Registro de Produto de Terapia Avançada Classe II	23/02/2022	NA	VP1	1,2 X 10E6 A 6 X 10E8 CEL EM DISP INF 1 A 3 BOLS PLAS TRANS 10 ML A 50 ML
							NA	VPS1	
02/10/2023	1043185/23-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	11/12/2022	5039174/22-5	12207 - Produto de Terapia Avançada - Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	19/09/2023	- Para quê este medicamento é indicado? - Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP2	1,2 X 10E6 A 6 X 10E8 CEL EM DISP INF 1 A 3 BOLS PLAS TRANS 10 ML A 50 ML
							- Indicações - Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Advertências e precauções - Posologia e modo de usar - Reações adversas	VPS2	
24/01/2024	0090896246	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	27/06/2023	0654882/23-1	12061 - Produto de Terapia Avançada - Alteração Maior de Qualidade	27/11/2023	- Dizeres Legais	VP3	1,2 X 10E6 A 6 X 10E8 CEL EM DISP INF 1 A 3 BOLS PLAS TRANS 10 ML A 50 ML
							- Dizeres Legais	VPS3	
11/06/2024	NA	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	11/06/2024	NA	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	11/06/2024	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP4	1,2 X 10E6 A 6 X 10E8 CEL EM DISP INF 1 A 3 BOLS PLAS TRANS 10 ML A 50 ML
							- Características farmacológicas - Contraindicações - Advertências e precauções	VPS4	

							- Reações adversas		
--	--	--	--	--	--	--	--------------------	--	--