

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

YESCARTA, 0,4 – 2 x 10⁸ solua infuusioneste, dispersio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

YESCARTA (aksikabtagenisiloleuseeli) on CD19-antigeenia vastaan kohdennettu ja geenimuunneltuja autologisia T-soluja sisältävä immuunihoito. YESCARTA valmistetaan keräämällä potilaan omia T-soluja ja muuntamalla niitä geneettisesti *ex vivo* retrovirustransduktiolla siten, että solut ilmentävät kimeeristä antigeenireseptoria (CAR), joka muodostuu hiiren CD19-vasta-aineen yksiketjuisesta vaihtelevasta fragmentista (scFv), joka on sitoutunut kostimulaattoridomeeneihin CD28 ja CD3-zeeta. CD19-CAR-positiiviset elinkelpoiset T-solut monistetaan ja palautetaan infuusiona potilaalle, jonka elimistössä ne voivat tunnistaa ja eliminoida CD19-molekyylillä ilmentävät kohdesolut.

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Yhdelle potilaalle tarkoitettussa YESCARTA-infuusiopussissa on noin 68 ml dispersiota, joka sisältää CD19-CAR-T-soluja, tavoiteannoksen, 2 x 10⁶ CD19-CAR-positiivista elinkelpoista -T-solua/painokilo (vaihteluväli: 1 x 10⁶ – 2 x 10⁶ solua/kg), kuitenkin enintään 2 x 10⁸ CD19-CAR-T-solua.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi pussi YESCARTA-valmistetta sisältää 300 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, dispersio.

Kirkas tai läpinäkymätön, valkoinen tai punainen dispersio.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

YESCARTA on tarkoitettu aikuisille potilaille uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) ja primaarisen välikarsinan suurisoluisen B-solulymfooman (PMBCL) hoitoon kahden tai useamman systeemistä hoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

YESCARTA täytyy antaa kvalifioidussa kliinisessä hoitoyksikössä.

YESCARTA-hoito on aloitettava hematologisten syöpien hoitoon perehtyneen ja YESCARTA-valmisteen antamiseen ja sillä hoidettujen potilaiden hoitamiseen koulutetun terveydenhuollon ammattilaisen ohjauksessa ja valvonnassa. Ennen infuusiota täytyy olla vähintään neljä annosta tosilitsumabia ja akuuttihoitovälineistö käytettävissä sytokiinien vapautumisoireyhtymän varalta.

Annostus

YESCARTA on tarkoitettu vain autologiseen käyttöön (ks. kohta 4.4).

Kerta-annos YESCARTA-valmistetta sisältää 2 x 10⁶ CAR-positiivista elinkelpoista T-solua painokiloa kohti (tai enintään 2 x 10⁸ CAR-positiivista elinkelpoista T-solua vähintään 100 kg painaville potilaille) noin 68 ml:ssa dispersiota infuusiopussissa.

YESCARTA-valmisteen saatavuus täytyy varmistaa ennen lymfosyyttejä poistavaa hoitoa.

Esihoito (lymfosyyttejä poistava solunsalpaajahoito)

- Lymfosyyttejä poistava solunsalpaajahoito, jonka muodostavat syklofosfamidi 500 mg/m² laskimoon ja fludarabiini 30 mg/m² laskimoon, on annettava 5., 4. ja 3. päivänä ennen YESCARTA-infuusiota.

Esilääkitys

- Esilääkityksenä suositellaan parasetamolia 500 – 1 000 mg suun kautta ja difenhydramiinia 12,5 mg laskimoon tai suun kautta (tai vastaava lääkitys) noin 1 tunti ennen YESCARTA-infuusiota.
- Systemisten steroidien profylaktista käyttöä ei suositella, sillä ne voivat haitata YESCARTA-valmisteen vaikutusta.

Seuranta

- Potilasta on tarkkailtava infuusion jälkeen päivittäin vähintään ensimmäisten 10 vuorokauden ajan mahdollisen sytokiinien vapautumisoireyhtymän, neurologisten tapahtumien ja muiden toksisuuksien merkkien ja oireiden varalta. Lääkärin on harkittava sairaalahoitoa infuusion jälkeisten 10 vuorokauden ajaksi tai sytokiinien vapautumisoireyhtymän ja/tai neurologisten tapahtumien ensimmäisten merkkien tai oireiden ilmaantuessa.
- Infuusion jälkeisten 10 vuorokauden jälkeen potilasta on tarkkailtava lääkärin harkinnan mukaan.
- Potilasta on neuvottava pysyttelemään kvalifioituneen kliinisen hoitoyksikön läheisyydessä vähintään 4 viikon ajan infuusion jälkeen.

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on ihmisen immuunikatovirus (HIV)-, hepatiitti B -virus (HBV)- tai hepatiitti C -virus (HCV)-infektio

Kliinistä kokemusta ei ole olemassa potilaista, joilla on aktiivinen HIV-, HBV- tai HCV-infektio.

Pediatriset potilaat

YESCARTA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen vähintään 65-vuotiaille potilaille. Teho oli samanlainen koko hoidetussa potilasjoukossa.

Antotapa

YESCARTA-valmiste annetaan laskimoinfuusiona.

YESCARTA-valmistetta ei saa säteilyttää. Linjasuodatinta ei saa käyttää.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Tämä lääkevalmiste sisältää geenimuunneltuja ihmisen verisoluja. YESCARTA-valmistetta käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käytettävä suojakäsineitä ja -laseja) mahdollisten tartuntatautien välttämiseksi.

YESCARTA-valmisteen käyttökuntoon saattaminen

- On varmistettava, että potilaan henkilöllisyys (henkilötunnus) vastaa YESCARTA-metallikotelon potilastunnisteita.
- YESCARTA-pussia ei saa poistaa metallikotelosta, jos potilaskohtaisen etiketin tiedot eivät vastaa sen potilaan tietoja, jolle hoito on tarkoitus antaa.
- Kun potilaan henkilötunnus on vahvistettu, YESCARTA-pussi poistetaan metallikotelosta.
- On tarkistettava, että metallikotelon etiketin potilastiedot vastaavat pussin etiketin tietoja.
- Ennen valmisteen sulattamista tarkastetaan, ettei pussi ole rikkoutunut. Jos pussi ei ole ehjä, noudatetaan paikallista ohjeistusta (tai otetaan välittömästi yhteyttä Kiteen).
- Infuusiopussi laitetaan toisen steriilin pussin sisään paikallisen ohjeistuksen mukaisesti.
- YESCARTA-valmistetta sulatetaan noin 37 °C:ssa joko vesihauteessa tai kuivasulatusmenetelmällä, kunnes infuusiopussissa ei näy enää jäätä. Pussin sisältöä sekoitetaan varovasti paakkuuntuneen soluaineksen hajottamiseksi. Jos näkyviä solupaakkuja on jäljellä, pussin sisällön varovasta sekoittamista jatketaan. Pienten soluainepaakkujen pitäisi hajota varovaisella manuaalisella sekoituksella. YESCARTA-valmistetta ei saa pestä, sentrifugoida eikä suspendoida uudelleen uuteen väliaineeseen ennen infuusiota. Sulattaminen kestää noin 3–5 minuuttia.
- Sulattamisen jälkeen YESCARTA-valmiste säilyy huoneenlämmössä (20–25 °C) enintään 3 tuntia.

Antaminen

- Vain autologiseen käyttöön.
- Tosilitsumabia ja ensiapuvälineitä on oltava saatavilla ennen infuusion antamista ja seurantajakson aikana.
- Valkosolusuodatinta ei saa käyttää.
- YESCARTA-valmisteen antamiseen suositellaan keskuslaskimoyhteyttä.
- Potilaan henkilöllisyys täytyy varmistaa uudelleen tarkistamalla, että se vastaa YESCARTA-pussissa olevia potilastunnisteita.
- Infuusioletku täytetään 0,9% natriumkloridiliuoksella (0,154 mmol natriumia millilitrassa) ennen infuusiota.
- YESCARTA-pussin koko sisältö annetaan infuusiona 30 minuutin kuluessa joko painovoiman avulla tai peristalttisella pumpulla. YESCARTA säilyy huoneenlämmössä enintään 3 tuntia sulattamisen jälkeen.
- Pussia on sekoitettava varovasti YESCARTA-infuusion aikana solujen paakkuuntumisen estämiseksi.
- Kun pussin koko sisältö on infusoitu, laskimolinja huuhdellaan samalla infuusionopeudella 0,9% natriumkloridiliuoksella (0,154 mmol natriumia millilitrassa), jotta varmistetaan, että potilas on saanut YESCARTA-pussin koko sisällön.

Ks. erityiset varotoimet hävittämiselle kohdasta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoidon vasta-aiheet täytyy ottaa huomioon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

YESCARTA-hoitoon liittyvien riskien vuoksi infuusiota on lykättävä, jos potilaalla on jokin seuraavista tiloista:

- korjautumattomat vakavat haittavaikutukset (etenkin keuhkoihin tai sydämeen liittyvät reaktiot tai matala verenpaine), mukaan lukien aiemmista solunsalpaajahoidoista johtuvat
- aktiivinen hallitsematon infektio
- aktiivinen käänteishyljintä (GVHD).

YESCARTA-hoitoa saaneet potilaat eivät saa luovuttaa verta, elimiä, kudoksia eikä soluja transplantaatiota varten.

YESCARTA on tarkoitettu ainoastaan autologiseen käyttöön, eikä sitä saa missään olosuhteissa antaa muille potilaille. Ennen infuusiota on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa YESCARTA-infusiopussissa ja metallikotelossa olevia potilastunnisteita. YESCARTA-valmistetta ei saa infusoida, jos potilaskohtaisen etiketin tiedot eivät vastaa sen potilaan tietoja, jolle hoito on tarkoitus antaa.

Samanaikaiset sairaudet

Potilaat, joilla on aktiivinen keskushermostoon liittyvä häiriö tai riittämätön munuaisten, maksan, keuhkojen tai sydämen toiminta, ovat todennäköisesti alttiimpia jäljempänä kuvatuille haittavaikutuksille ja tarvitsevat erityishuomiota.

Primaarinen keskushermoston lymfooma

YESCARTA-valmisteen käytöstä ei ole kokemusta potilailla, joilla on primaarinen keskushermoston lymfooma. Näin ollen YESCARTA-valmisteen riski-hyötyprofiilia ei ole varmistettu tässä potilasjoukossa.

Sytokiinien vapautumisoireyhtymä

Lähes kaikilla potilailla ilmeni jonkinasteinen sytokiinien vapautumisoireyhtymä. Vaikeaa sytokiinien vapautumisoireyhtymää, mukaan lukien hengenvaarallisia ja kuolemaan johtaneita reaktioita, havaittiin hyvin yleisesti YESCARTA-hoidon yhteydessä, ja se ilmeni 1–12 vuorokauden kuluessa (ks. kohta 4.8.).

Varmista, että kullekin potilaalle on saatavilla vähintään 4 annosta infuusiona annettavaa tosilitsumabia, IL-6-reseptorin estäjää, kahden tunnin sisällä YESCARTA-infuusion antamisesta.

Tarkkaile potilaita infuusion jälkeen kvalifioidussa kliinisessä hoitoyksikössä päivittäin vähintään 10 vuorokauden ajan sytokiinien vapautumisoireyhtymän merkkien ja oireiden varalta. Infuusion jälkeisten 10 vuorokauden jälkeen potilasta on tarkkailtava lääkärin harkinnan mukaan.

Neuvo potilaita pysymään kvalifioidun kliinisen hoitoyksikön läheisyydessä vähintään 4 viikon ajan infuusion jälkeen ja hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos heillä ilmenee sytokiinien vapautumisoireyhtymän merkkejä tai oireita. Hoitoalgoritmit on kehitetty lievittämään joitakin sytokiinien vapautumisoireyhtymän oireita, joita ilmenee YESCARTA-valmistetta saaneilla potilailla. Niihin kuuluu tosilitsumabin tai tosilitsumabin ja kortikosteroidien käyttö keskivaikean, vaikean tai hengenvaarallisen sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon, kuten jäljempänä taulukossa 1 on kuvattu. Potilasta, jolla ilmenee vähintään vaikeusasteen 2 sytokiinien vapautumisoireyhtymä (esim. hypotensiota, reagoimattomuus nesteisiin tai hypoksia, joka edellyttää lisähapen antoa), on tarkkailtava jatkuvalla sydäntelemetrialla ja pulssioksimetrialla. Jos potilaalla ilmenee vaikea-asteinen sytokiinien vapautumisoireyhtymä, on harkittava sydämen kaikuvausta sydämen toiminnan

arvioimiseksi. Vaikea-asteisen tai hengenvaarallisen sytokiinien vapautumisoireyhtymän tapauksessa on harkittava tukihoidoa tehohoitoyksikössä.

YESCARTA-valmistetta ei pidä antaa potilaalle, jolla on aktiivinen infektio tai tulehdussairaus, ennen kuin tämä sairaus on parantunut.

Sytokiinien vapautumisoireyhtymän tiedetään liittyvän pääte-elinten (kuten maksan, munuaisten, sydämen ja keuhkojen) toimintahäiriöihin. Lisäksi sytokiinien vapautumisoireyhtymän yhteydessä voi esiintyä eri elimiin liittyvien perussairauksien pahenemista. Potilasta, jolla on lääketieteellisesti merkittävä sydämen toimintahäiriö, on hoidettava tehohoitostandardien ja -toimenpiteiden mukaisesti. Mm. sydämen kaikokuvausta on harkittava.

Sytokiinien vapautumisoireyhtymän diagnoosi edellyttää systeemisen tulehdusreaktion vaihtoehtoisten aiheuttajien, kuten infektioiden, poissulkemista. Kuumeisen neutropenian tapauksessa on tehtävä arviointi infektion osalta ja potilasta on hoidettava laajakirjoisilla antibiooteilla, nesteillä ja muulla tukihoidolla potilaan voinnin edellyttämällä tavalla.

Hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin / makrofagiaktivaatio-oireyhtymän (HLH/MAS) tutkimista on harkittava potilailla, joilla on vaikea tai hoitoihin reagoimaton sytokiinien vapautumisoireyhtymä.

YESCARTA monistuu ja säilyy elimistössä tosilitsumabin ja kortikosteroidien annon jälkeen. Tuumorinekroositekijän (TNF) antagonisteja ei suositella YESCARTA-valmisteseen liittyvän sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoidossa.

Taulukko 1. Sytokiinien vapautumisoireyhtymän vaikeusasteen määrittäminen ja hoito-ohjeet

Sytokiinien vapautumisoireyhtymän vaikeusaste (a)	Tosilitsumabi	Steroidit
Aste 1 Oireet edellyttävät vain oireenmukaista hoitoa (esim. kuume, pahoinvointi, uupumus, päänsärky, lihassärky, huonovointisuus).	N/A	N/A
Aste 2 Oireet edellyttävät kohtalaista interventiota ja siihen saadaan vaste. Hapentarve alle 40 % (FiO ₂) tai hypotensio, joka reagoi nestehoitoon tai hoitoon yhdellä pieniannoksisella vasopressorilla, tai vaikeusasteen 2 elintoksisuus (b).	Anna tosilitsumabia (c) 8 mg/kg laskimoon 1 tunnin kuluessa (annos enintään 800 mg). Toista tosilitsumabin anto 8 tunnin välein tarvittaessa, jos laskimonsisäiseen nestehoitoon tai lisähapen lisäämiseen ei saada vastetta. Anna enintään 3 annosta 24 tunnin aikana; yhteensä enintään 4 annosta, ellei sytokiinien vapautumisoireyhtymän merkeissä ja oireissa tapahdu kliinistä paranemista.	Hoida vaikeusasteen 3 mukaisesti, ellei 24 tunnin kuluessa tosilitsumabin antamisen aloittamisesta ilmene paranemista.

Sytokiinien vapautumisoireyhtymän vaikeusaste (a)	Tosilitsumabi	Steroidit
Aste 3 Oireet edellyttävät aggressiivista interventiota ja siihen saadaan vaste. Hapentarve vähintään 40 % (FiO ₂) tai hypotensio, joka edellyttää hoitoa suuriannoksisella vasopressorilla tai useilla vasopressoreilla, tai vaikeusasteen 3 elintoksisuus tai vaikeusasteen 4 transaminaasipitoisuuksien suureneminen.	Asteen 2 mukaisesti	Anna metyyliprednisolonia 1 mg/kg laskimoon kaksi kertaa vuorokaudessa tai vastaava annos deksametasonia (esim. 10 mg laskimoon 6 tunnin välein). Jatka kortikosteroidihoitoa, kunnes tapahtuman vaikeusaste on enintään 1, ja vähennä sen jälkeen lääkitystä asteittain 3 vuorokauden kuluessa. Jos ei tapahdu paranemista, hoida vaikeusasteen 4 (ks. alla) mukaisesti.
Aste 4 Hengenvaaralliset oireet Edellyttää hengityslaitteen käyttöä tai jatkuvaa venovenosista hemodialyysiä (CVVHD) tai vaikeusasteen 4 elintoksisuus (transaminaasipitoisuuksien suurenemista lukuun ottamatta).	Asteen 2 mukaisesti	Anna metyyliprednisolonia 1 000 mg laskimoon vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan; jos tila paranee, hoida edellä kuvatun mukaisesti. Harkitse vaihtoehtoisia immuunisalpaajia, jos tila ei parane tai pahenee.

N/A = ei saatavilla/ei oleellinen

(a) Lee ym. 2014

(b) Ks. taulukosta 2 neurologisten haittavaikutusten hoito.

(c) Katso lisätietoja tosilitsumabin valmisteyhtevedosta.

Neurologiset haittavaikutukset

YESCARTA-hoitoa saaneilla potilailla on havaittu hyvin yleisesti vaikeita neurologisia haittavaikutuksia, jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8). Potilailla, joilla on ollut aiemmin keskushermostoon liittyviä häiriöitä, kuten kouristuskohtauksia tai serebrovaskulaarinen iskemia, saattaa olla kohonnut riski. Kuolemaan johtaneita ja vakavia aivoedeematapauksia on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet YESCARTA-valmistetta. Potilaita on tarkkailtava neurologisten haittavaikutusten merkkien ja oireiden varalta (taulukko 2). Potilaita on tarkkailta vähintään päivittäin 10 vuorokauden ajan kvalifoidussa terveydenhuollon yksikössä infuusion jälkeen neurologisen toksisuuden merkkien ja oireiden varalta. Infuusion jälkeisten 10 vuorokauden jälkeen potilasta on tarkkailtava lääkärin harkinnan mukaan. Potilasta on neuvottava pysymään kvalifoidun klinisen hoitoyksikön läheisyydessä vähintään 4 viikon ajan infuusion jälkeen ja hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos hänellä ilmenee neurologisen toksisuuden merkkejä tai oireita. Peruselintoimintojen ja elinten toiminnan tarkkailua on harkittava reaktion vaikeusasteen mukaan.

Potilasta, jolla ilmenee vähintään vaikeusasteen 2 neurologista toksisuutta, on tarkkailtava jatkuvalla sydäntelemetrialla ja pulssioksimetrialla. Jos potilaalla ilmenee vaikea-asteinen tai hengenvaarallinen neurologinen toksisuus, annetaan tukihoidoa tehohoitoyksikössä. Vähintään vaikeusasteen 2 haittavaikutusten hoitoon on harkittava väsyttämättömiä epilepsialääkkeitä klinisen tarpeen mukaan. Hoitoalgoritmit on kehitetty lievittämään YESCARTA-valmistetta saaneiden potilaiden neurologisia haittavaikutuksia. Niihin kuuluu tosilitsumabin (jos potilaalla on samanaikaisesti sytokiinien vapautumisoireyhtymä) ja/tai kortikosteroidien käyttö keskivaikeiden, vaikeiden tai hengenvaarallisten neurologisten haittavaikutusten hoitoon, kuten jäljempänä taulukossa 2 on kuvattu.

Taulukko 2. Neurologisen hättävähäikutuksen vaikeusasteen määrittäminen ja hoito-ohjeet

Arvioitu vaikeusaste	Samanaikainen sytokiiniin vapautumisoireyhtymä	Ei samanaikaista sytokiiniin vapautumisoireyhtymää
Aste 2	Anna tosilitsumabia taulukon 1 mukaisesti vaikeusasteen 2 sytokiiniin vapautumisoireyhtymän hoitoon. Jos paranemista ei tapahdu 24 tunnin kuluessa tosilitsumabin antamisen aloittamisesta, anna deksametasonia 10 mg laskimoon 6 tunnin välein, ellei muita kortikosteroideja ole jo käytössä. Jatka deksametasonin käyttöä, kunnes tapahtuman vaikeusaste on enintään 1, ja vähennä sen jälkeen lääkitystä asteittain 3 vuorokauden kuluessa.	Anna deksametasonia 10 mg laskimoon 6 tunnin välein. Jatka deksametasonin käyttöä, kunnes tapahtuman vaikeusaste on enintään 1, ja vähennä sen jälkeen lääkitystä asteittain 3 vuorokauden kuluessa.
	Harkitse väsyttämättömien epilepsialääkkeiden (kuten levetirasetaamin) käyttöä kohtausten ehkäisyyn.	
Aste 3	Anna tosilitsumabia taulukon 1 mukaisesti vaikeusasteen 2 sytokiiniin vapautumisoireyhtymän hoitoon. Anna lisäksi ensimmäisen tosilitsumabiannoksen kanssa deksametasonia 10 mg laskimoon ja toista annostelu 6 tunnin välein. Jatka deksametasonin käyttöä, kunnes tapahtuman vaikeusaste on enintään 1, ja vähennä sen jälkeen lääkitystä asteittain 3 vuorokauden kuluessa.	Anna deksametasonia 10 mg laskimoon 6 tunnin välein. Jatka deksametasonin käyttöä, kunnes tapahtuman vaikeusaste on enintään 1, ja vähennä sen jälkeen lääkitystä asteittain 3 vuorokauden kuluessa.
	Harkitse väsyttämättömien epilepsialääkkeiden (kuten levetirasetaamin) käyttöä kohtausten ehkäisyyn.	
Aste 4	Anna tosilitsumabia taulukon 1 mukaisesti vaikeusasteen 2 sytokiiniin vapautumisoireyhtymän hoitoon. Anna metyyliprednisolonia 1 000 mg laskimoon vuorokaudessa ensimmäisen tosilitsumabiannoksen kanssa ja jatka metyyliprednisolonin annostelua 1 000 mg laskimoon vuorokaudessa vielä 2 vuorokauden ajan; jos tila paranee, hoida edellä kuvatun mukaisesti.	Anna metyyliprednisolonia 1 000 mg laskimoon vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan; jos tila paranee, hoida edellä kuvatun mukaisesti.
	Harkitse väsyttämättömien epilepsialääkkeiden (kuten levetirasetaamin) käyttöä kohtausten ehkäisyyn.	

Infektiot ja kuumeinen neutropenia

Vakavia infektiota on havaittu hyvin yleisesti YESCARTA-hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava infektion merkkien ja oireiden varalta ennen YESCARTA-infuusiota, sen aikana ja sen jälkeen ja hoidettava asianmukaisesti. Profylaktisia mikrobilääkkeitä annetaan hoitolaitoksen tavanomaisten ohjeiden mukaisesti.

Kuumeista neutropeniaa on havaittu potilailla YESCARTA-infuusion jälkeen (ks. kohta 4.8), ja sitä voi ilmetä samanaikaisesti sytokiiniin vapautumisoireyhtymän kanssa. Kuumeisen neutropenian tapauksessa on tehtävä arviointi infektion osalta ja potilasta on hoidettava laajakirjoisilla antibiooteilla, nesteillä ja muulla tukihoidolla potilaan voinnin edellyttämällä tavalla.

Hepatiitti B -viruksen reaktivoituminen

Hepatiitti B -virus voi aktivoitua uudelleen potilailla, joita hoidetaan B-soluja vastaan kohdistetuilla lääkkeillä, ja aktivoituminen voi joissakin tapauksissa johtaa fulminanttiin hepatiittiin, maksan vajaatoimintaan ja kuolemaan. HBV-, HCV- ja HIV-seulontakokeet on tehtävä hoitosuosituksen mukaisesti ennen solujen keräämistä valmisteen valmistusta varten.

Pitkittyneet sytopeniat

Potilailla saattaa ilmetä sytopenioita useiden viikkojen ajan lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoidon ja YESCARTA-infuusion jälkeen. YESCARTA-infuusion jälkeen ilmeni hyvin yleisesti vähintään vaikeusasteen 3 pitkittyneitä sytopenioita, kuten trombosytopeniaa, neutropeniaa ja anemiaa. Tarkkaile veriarvoja YESCARTA-infuusion jälkeen.

Hypogammaglobulinemia

YESCARTA-hoitoa saaneilla potilailla voi ilmetä hypogammaglobulinemiaan johtavaa B-soluaplasiaa. YESCARTA-valmistetta saaneilla potilailla on havaittu hyvin yleisesti hypogammaglobulinemiaa. Immunoglobuliinipitoisuuksia on tarkkailtava YESCARTA-hoidon jälkeen ja infektiota ehkäiseviä varotoimia, antibioottiprofylaksia ja immunoglobuliinikorvaushoitoa on käytettävä.

Yliherkkyysoireyhtymät

Allergisia reaktioita saattaa ilmetä YESCARTA-infuusion yhteydessä. Vakavat yliherkkyysoireyhtymät, kuten anafylaksia, saattavat johtua YESCARTA-valmisteen sisältämästä dimetyylisulfoksidista tai gentamisiinijäännöksestä.

Sekundaariset syövä

YESCARTA-hoitoa saaneille potilaille saattaa kehittyä sekundaarisia syöpiä. Potilasta on seurattava elinikäisesti sekundaaristen syöpien varalta. Jos potilaalle ilmaantuu sekundaarinen syöpä, ota yhteyttä lääkeyritykseen saadaksesi ohjeet siitä, miten potilalta otetaan näytteet.

Tuumorilyysioireyhtymä

Tuumorilyysioireyhtymää, joka saattaa olla vaikea-asteinen, on toisinaan havaittu. Tuumorilyysioireyhtymän riskin minimoimiseksi potilaiden, joiden virtsahappoarvo on koholla tai joilla on korkea kasvainkuorma, on saatava allopurinolia tai vaihtoehtoisia profylaksia ennen YESCARTA-infuusiota. Potilasta on tarkkailtava tuumorilyysioireyhtymän merkkien ja oireiden varalta ja tapahtumia on hoidettava normaalien hoito-ohjeiden mukaisesti.

Aiempi CD19-vasta-ainehoito

YESCARTA-valmisteen käytöstä on vain vähän kokemuksia potilailla, jotka ovat saaneet aiempaa CD19:ään kohdennettua hoitoa. YESCARTA-valmisteen käyttöä ei suositella, jos potilaan CD19-negatiivinen sairaus on uusiutunut aiemman CD19-vasta-ainehoidon jälkeen.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 300 mg natriumia per infuusioannos, joka vastaa 15 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

YESCARTA-valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia.

Eläviä taudinaiheuttajia sisältävät rokotteet

Eläviä viruksia sisältävien rokotteiden käytön turvallisuutta YESCARTA-hoidon aikana tai sen jälkeen ei ole tutkittu. Rokottamista eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla ei suositella ainakaan 6 viikkoon ennen lymfosyyttejä poistavaa solunsalpaajahoidoa, YESCARTA-hoidon aikana eikä YESCARTA-hoidon jälkeen ennen kuin immuniteetti on palautunut.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi /ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, täytyy tehdä raskaustesti mahdollisen raskauden selvittämiseksi ennen YESCARTA-hoidon aloittamista.

Katso solunsalpaajahoidon tuotetiedoista tietoa tehokkaan ehkäisyn tarpeesta potilailla, jotka saavat lymfosyyttejä poistavaa solunsalpaajahoitoa.

Ei ole riittävästi altistusta koskevia tietoja, jotta voitaisiin antaa ehkäisyn kesto koskevia suosituksia YESCARTA-hoidon jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja YESCARTA-valmisteiden käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tutkittu lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevilla eläinkokeilla, voiko YESCARTA-valmisteiden antaminen raskaana olevalle naiselle vahingoittaa sikiötä (ks. kohta 5.3).

Ei tiedetä, voiko YESCARTA-valmiste siirtyä sikiöön. Jos transdusoidut solut läpäisevät istukan, ne saattavat vaikutusmekanismin perusteella aiheuttaa sikiötoksisuutta, kuten B-lymfosytopeniaa. Siksi YESCARTA-valmistetta ei suositella raskaana oleville naisille eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä ehkäisyä. Raskaana oleville naisille on kerrottava mahdollisista sikiöön kohdistuvista riskeistä. Raskaudesta YESCARTA-hoidon antamisen jälkeen on keskusteltava hoitavan lääkärin kanssa.

YESCARTA-hoitoa saaneen äidin vastasyntyneen lapsen immunoglobuliinipitoisuuksien ja B-solujen arviointia on harkittava.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö YESCARTA ihmisen rintamaitoon tai siirtykö se imetettävään lapseen. Imettävälle naiselle on kerrottava imetettävään lapseen mahdollisesti kohdistuvasta riskistä.

Hedelmällisyys

YESCARTA-valmisteiden vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla kliinistä tietoa. Vaikutuksia miehen ja naisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu eläinkokeilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

YESCARTA-valmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Neurologisten tapahtumien mahdollisuuden vuoksi, mukaan lukien psyykkisen tilan muutokset tai kouristuskohtaukset, potilaan on vältettävä ajamista tai raskaiden tai mahdollisesti vaarallisten koneiden käyttöä vähintään 8 viikon ajan infuusion jälkeen tai kunnes neurologiset haittavaikutukset ovat hävinneet.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vakavimpia ja useimmin ilmenneitä haittavaikutuksia olivat sytokiinien vapautumisoireyhtymä (93 %), enkefalopatia (58 %) ja infektiot (38 %). Päivänä 30 tai sen jälkeen yhä jatkuvaa vähintään vaikeusasteen 3 neutropeniaa ilmeni 31 %:lla, trombosytopeniaa 27 %:lla ja anemiaa 17 %:lla potilaista.

Yksihaaraisessa tutkimuksessa hoidettiin YESCARTA-valmisteella potilaita, joilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton aggressiivinen B-solujen non-Hodgkin-lymfooma. Seitsemän potilasta sai hoitoa vaiheessa 1, ja 101 potilasta sai hoitoa vaiheessa 2 (N = 108).

Vakavia haittavaikutuksia ilmeni 55 %:lla potilaista. Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia olivat enkefalopatia (20 %), tarkemmin määrittelemättömien patogeenein aiheuttamat infektiot (15 %), bakteeri-infektiot (5 %), virusinfektiot (5 %), kuume (5 %) ja kuumeinen neutropenia (5 %).

Yleisimpiä vähintään vaikeusasteen 3 haittavaikutuksia olivat enkefalopatia (30 %), tarkemmin määrittelemättömien patogeenein aiheuttamat infektiot (19 %), sytokiinin vapautumisoireyhtymä (12 %), bakteeri-infektio (8 %), afasia (7 %), virusinfektio (6 %), delirium (6 %), hypotensio (6 %) ja hypertensio (6 %).

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Jäljempänä esitetään raportoidut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3. YESCARTA-hoidon yhteydessä todetut lääkkeen haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Infektiot		
	Hyvin yleinen	Tarkemmin määrittelemättömien patogeenein aiheuttamat infektiot Virusinfektiot Bakteeri-infektiot
	Yleinen	Sieni-infektiot
Veri ja imukudos		
	Hyvin yleinen	Leukopenia Neutropenia Anemia Trombosytopenia
	Yleinen	Koagulopatia
Immuunijärjestelmä		
	Hyvin yleinen	Sytokiinin vapautumisoireyhtymä Hypogammaglobulinemia
	Yleinen	Yliherkkyys Hematofaginen histiosytoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
	Hyvin yleinen	Dehydraatio Heikentynyt ruokahalu Hypofosfatemia Hyponatremia Hypoalbuminemia Painon lasku
	Yleinen	Hypokalsemia
Psyykkiset häiriöt		
	Hyvin yleinen	Delirium Ahdistuneisuus
	Yleinen	Unettomuus

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Hermosto		
	Hyvin yleinen	Enkefalopatia Päänsärky Vapina Heitehuimaus Afasia
	Yleinen	Ataksia Neuropatia Kouristuskohtaukset Dyskalkulia Myoklonus
Sydän		
	Hyvin yleinen	Takykardia Rytmihäiriö
	Yleinen	Sydämenpysähdys Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto		
	Hyvin yleinen	Hypotensio Hypertensio
	Yleinen	Tromboosi Hiussuonivuoto-oireyhtymä
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
	Hyvin yleinen	Yskä Dyspnea Hypoksia Pleuraeffuusio
	Yleinen	Keuhkoedeema
Ruoansulatuselimistö		
	Hyvin yleinen	Ripuli Pahoinvointi Oksentelu Ummetus Vatsakipu Suun kuivuminen
Iho ja ihonalainen kudos		
	Yleinen	Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos		
	Hyvin yleinen	Motorinen häiriö Raajakipu Selkäkipu Nivelkipu Lihaskipu
Munuaiset ja virtsatie		
	Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
	Hyvin yleinen	Uupumus Kuume Turvotus Vilunväristykset
Tutkimukset		
	Hyvin yleinen	Kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo Kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo
	Yleinen	Kohonnut bilirubiiniarvo

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sytokiinien vapautumisoireyhtymä

Sytokiinien vapautumisoireyhtymää ilmeni 93 %:lla potilaista, joista 12 %:lla oli vähintään vaikeusasteen 3 (vaikea, hengenvaarallinen tai kuolemaan johtanut) sytokiinien vapautumisoireyhtymä. Mediaaniaika sen ilmaantumiseen oli 2 vuorokautta (vaihteluväli

1–12 vuorokautta), ja sen mediaanikesto oli 7 vuorokautta (vaihteluväli 2–29 vuorokautta). 98 % potilaista toipui sytokiinien vapautumisoireyhtymästä.

Yleisimpiä sytokiinien vapautumisoireyhtymään liittyviä merkkejä tai oireita olivat kuume (76 %), hypotensio (41 %), hypoksia (21 %), takykardia (21 %) ja vilunväristykset (19 %). Vakavia haittavaikutuksia, jotka saattavat liittyä sytokiinien vapautumisoireyhtymään, ovat akuutti munuaisvaurio, eteisvärinä, kammiotakykardia, sydämenpysähdys, sydämen vajaatoiminta, hiussuonivuoto-oireyhtymä, hypotensio, hypoksia ja hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi / makrofagiaktivaatio-oireyhtymä (HLH/MAS). Ks. tarkkailu- ja hoito-ohjeet kohdasta 4.4.

Neurologiset haittavaikutukset

Neurologisia haittavaikutuksia ilmeni 65 %:lla potilaista, joista 31 %:lla todettiin vähintään vaikeusasteen 3 (vaikeita tai hengenvaarallisia) haittavaikutuksia. Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 5 vuorokautta (vaihteluväli 1–17 vuorokautta). Mediaanikesto oli 13 vuorokautta (vaihteluväli 1–191 vuorokautta). 98 % potilaista toipui neurologisista haittavaikutuksista.

Yleisimpiä neurologisiin haittavaikutuksiin liittyviä merkkejä ja oireita olivat enkefalopatia (58 %), vapina (31 %), afasia (18 %) ja delirium (17 %). YESCARTA-valmistetta saaneilla potilailla on raportoitu vakavia haittavaikutuksia, kuten enkefalopatiaa (20 %), afasiaa (4 %), deliriumia (4 %) ja kouristuskohtauksia (1 %). Ks. tarkkailu- ja hoito-ohjeet kohdasta 4.4.

Kuumeinen neutropenia ja infektiot

Kuumeista neutropeniaa on havaittu 35 %:lla potilaista YESCARTA-infuusion jälkeen. Infektioita ilmeni 38 %:lla potilaista ZUMA-1-tutkimuksessa. Vähintään vaikeusasteen 3 (vaikeita, hengenvaarallisia tai kuolemaan johtaneita) infektioita ilmeni 25 %:lla potilaista. Vähintään vaikeusasteen 3 infektioita ilmeni 19 %:lla (aiheuttaja tarkemmin määrittelemätön patogeeni), 8 %:lla (aiheuttaja bakteeri) ja 6 %:lla (aiheuttaja virus) potilaista. Yleisimmin infektio oli hengitysteissä. Ks. tarkkailu- ja hoito-ohjeet kohdasta 4.4.

Pitkittyneet sytopeniat

Vähintään vaikeusasteen 3 neutropeniaa (kuten kuumeista neutropeniaa) ilmeni 93 %:lla, anemiaa 63 %:lla ja trombosytopeniaa 56 %:lla potilaista. Pitkittyntä (päivänä 30 tai sen jälkeen yhä jatkuvaa) vähintään vaikeusasteen 3 neutropeniaa ilmeni 31 %:lla, trombosytopeniaa 27 %:lla ja anemiaa 17 %:lla potilaista. Ks. hoito-ohjeet kohdasta 4.4.

Hypogammaglobulinemia

ZUMA-1-tutkimuksessa ilmeni hypogammaglobulinemiaa 17 %:lla potilaista. Ks. hoito-ohjeet kohdasta 4.4.

Immunogeenisuus

YESCARTA-valmisteen immunogeenisuutta on arvioitu käyttämällä entsyymivälitteistä immunosorbenttimääritystä (ELISA) FMC63:een sitoutuvien vasta-aineiden havaitsemiseen. FMC63 on vasta-aine, josta CD19-CAR on peräisin. Kolmella potilaalla oli positiivinen FMC63-vasta-ainetulos ennen YESCARTA-hoitoa. Näiden vasta-aineiden vaikutusta tehoon tai turvallisuuteen ei ollut havaittavissa.

Erityinen potilasjoukko

On olemassa vain vähän kokemusta YESCARTA-valmisteen käytöstä vähintään 75-vuotiaille potilaille. Yleisesti turvallisuus ja teho olivat samanlaisia vähintään 65-vuotiaille ja alle 65-vuotiaille potilaille, jotka saivat YESCARTA-hoitoa. Hoitotulokset olivat samanlaisia potilailla, joiden ECOG-toimintakyluokka oli 0 tai 1, sekä eri sukupuolilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

YESCARTA-valmisteen yliannostuksen merkeistä ei ole tietoja.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut syöpälääkkeet, ATC-koodi: ei vielä määritelty

Vaikutusmekanismi

YESCARTA, geneettisesti muunneltuja autologisia T-soluja sisältävä immuunihoitovalmiste, sitoutuu CD19-antigeeniä ilmentäviin syöpäsoluihin ja normaaleihin B-soluihin. Kun CD19-CAR-T-solut tarttuvat CD19-antigeeniä ilmentäviin kohdesoluihin, CD28- ja CD3-zeeta-kostimulaattoridomeenit aktivoivat alavirran puoleiset signaalikaskadit, jotka saavat T-solut aktivoitumaan, proliferoitumaan, erilaistumaan efektorisoluiksi ja erittämään tulehdussytokiineja ja kemokiineja. Tämä tapahtumasarja johtaa CD19-antigeeniä ilmentävien kohdesolujen apoptoosiin ja nekroosiin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

ZUMA-1-tutkimuksen vaiheessa 2 arvioitiin farmakodynaamisia vasteita YESCARTA-infuusion jälkeen 4 viikon aikana mittaamalla sytokiiniin, kemokiiniin ja muiden veren molekyylien pitoisuuksien tilapäistä suurenemista. Sytokiiniin ja kemokiiniin, kuten interleukiiniin (IL) IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ ja IL2R α :n, pitoisuudet analysoitiin. Huippupitoisuus havaittiin ensimmäisten 14 vuorokauden aikana infuusion jälkeen, ja pitoisuudet palautuivat lähtötasolle yleensä 28 vuorokauden kuluessa.

YESCARTA-valmisteella on liioitellun voimakkaita ja haitallisia farmakologisia vaikutuksia kohdesoluissa, joten tilapäistä B-soluaplasiaa on odotettavissa. Analyysissä pyrittiin tunnistamaan yhteyksiä sytokiiniipitoisuuksien ja sytokiiniin vapautumisoireyhtymän tai neurologisten tapahtumien ilmaantuvuuden välillä. Näissä analyysissä osoitettiin, että IL-15:n ja IL-6:n suurentuneisiin pitoisuuksiin (huippupitoisuus ja AUC 1 kuukauden kohdalla) liittyi vähintään vaikeusasteen 3 neurologisia haittavaikutuksia ja vähintään vaikeusasteen 3 sytokiiniin vapautumisoireyhtymää.

Kliininen teho ja turvallisuus

Diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma (DLBCL), primaarinen välikarsinan suurisoluihin B-solulymfooma (PMBCL) ja follikulaarisesta lymfoomasta alkunsa saanut diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma (ZUMA-1-tutkimus)

Yhteensä 108 potilasta hoidettiin YESCARTA-valmisteella vaiheen 1/2 avoimessa yksihaarisessa monikeskustutkimuksessa potilailla, joilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton aggressiivinen B-solujen non-Hodgkin-lymfooma. Teho perustui 101 potilaan vaiheen 2 tuloksiin, mukaan lukien histologisesti vahvistettu diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma (N = 77), primaarinen välikarsinan suurisoluihin B-solulymfooma (N = 8) ja follikulaarisesta lymfoomasta alkunsa saanut diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma (N = 16), WHO:n vuoden 2008 luokituksen perusteella. ZUMA-1-tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli tarkemmin määrittelemätöntä diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa, muita diffuusien suurisoluisten B-solulymfooman alatyyppejä ja korkean maligniteettiasteen B-solulymfoomaa (HGBCL), WHO:n vuoden 2016 luokituksen perusteella.

47 potilaalta arvioitiin MYC-, BCL-2- ja BCL-6 -proteiinien status. 30 potilaalla havaittiin kaksinkertaisesti ilmentyvä diffuusi suurisoluinainen B-solulymfooma (sekä MYC- että BCL2-proteiinin yli-ilmentymistä), viidellä havaittiin korkean maligniteettiasteen B-solulymfooma, johon liittyi MYC-, BCL-2- tai BCL-6-geenin uudelleenjärjestymä (kaksois- ja kolmoisosuma), ja kahdella havaittiin korkean maligniteettiasteen tarkemmin määrittelemätön B-solulymfooma. 66 potilasta oli arvioitavissa solualkuperäluokkien (itukeskussoluperäinen [GCB] tai aktivoituneen B-solun tyyppinen [ABC]) osalta. Näistä potilaista 49:llä oli GCB-tyyppi ja 17 potilaalla ABC-tyyppi.

Tutkimukseen soveltuvat potilaat olivat vähintään 18 vuoden ikäisiä ja heillä oli hoitoon reagoimaton sairaus, joka määriteltiin eteneväksi taudiksi tai vakaaksi taudiksi viimeisen hoitolinjan parhaan vasteen perusteella, tai sairauden etenemiseksi 12 kuukauden kuluessa autologisen kantasolusiirron jälkeen. Potilaat, joiden sairaus reagoi huonosti solunsalpaajahoitoon tai joiden sairaus uusiutui kahden tai useamman systeemistä hoitoa sisältävän hoitolinjan jälkeen, eivät yleensä soveltuneet saamaan hematopoeettista kantasolusiirtoa. Potilaiden oli täytynyt saada aiemmin ainakin CD20-vasta-ainehoitoa ja antrasykliiniä sisältävää hoitoa. Potilaat, joilla oli keskushermoston lymfooma tai jotka olivat aiemmin saaneet allogeenisen kantasolusiirron tai CD19-CAR-hoitoa tai muuta geenimuunneltua T-soluhoitoa, suljettiin pois tutkimuksesta. Tutkimukseen eivät soveltuneet potilaat, joilla oli ollut aiemmin keskushermostoon liittyviä häiriöitä (kuten kouristuskohtauksia tai serebrovaskulaarinen iskemia) tai joiden sydämen ejektiofraktio oli alle 50 % tai joiden happisaturaatio huoneilmassa oli alle 92 % tai joilla oli systeemistä immunosuppressiota edellyttävä autoimmunisairaus. Seurannan mediaanikesto oli 15,1 kuukautta (jatkuu edelleen). Yhteenveto potilaiden demografisista tiedoista on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4. Yhteenveto tutkimuksen ZUMA-1 vaiheen 2 demografisista tiedoista (12 kuukauden analyysi)

Kategoria	Kaikki potilaat, joille tehtiin leukafereesi (ITT-populaatio) Kohortti 1 + 2 (N = 111)	Kaikki hoidetut potilaat (mITT-populaatio) Kohortti 1 + 2 (N = 101)
<i>Ikä (vuotta)</i>		
Mediaani (minimi, maksimi)	58 (23, 76)	58 (23, 76)
≥ 65	23 %	24 %
Miessukupuoli	69 %	67 %
<i>Rotu</i>		
Valkoihoinen	85 %	86 %
Aasialainen	4 %	3 %
Mustaihoinen	4 %	4 %
<i>ECOG-toimintakykyluokka</i>		
ECOG 0	41 %	42 %
ECOG 1	59 %	58 %
Aiempien hoitojen mediaanimäärä (minimi, maksimi)	3 (1, 10)	3 (1, 10)
Potilaat, joilla oli hoitoon reagoimaton tauti ja jotka olivat saaneet ≥ 2 aiempaa hoitolinjaa	77 %	76 %
Potilaat, joiden tauti oli uusiutunut 1 vuoden sisällä hematopoeettisesta kantasolusiirrosta	20 %	21 %
Potilaat, joiden International Prognostic Index -ennusteluokitus oli 3/4	46 %	46 %
Potilaat, joilla taudin levinneisyysaste oli III/IV	85 %	85 %

YESCARTA-valmistetta annettiin yhtenä infuusiona tavoiteannoksena 2 x 10⁶ CD19-CAR-T-solua/kg lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoidon jälkeen, jonka muodostivat 500 mg/m² syklofosfamidia laskimoon ja 30 mg/m² fludarabiinia laskimoon 5., 4. ja 3. päivänä ennen YESCARTA-hoitoa. Leukafereesin ja lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoidon välinen siltahoito solunsalpaajilla ei ollut sallittu. Kaikki potilaat otettiin sairaalahoitoon tarkkailua varten vähintään 7 vuorokauden ajaksi YESCARTA-infuusion jälkeen.

Niistä 111 potilaasta, joille tehtiin leukaferesi, 101 sai YESCARTA-valmistetta. Yhdeksän potilasta ei saanut hoitoa, pääasiassa etenevän taudin tai vakavien haittatapahtumien vuoksi tutkimukseen mukaanoton jälkeen ja ennen solujen antamista. Yksi potilas 111:stä ei saanut valmistetta valmistuksen epäonnistumisen vuoksi. Mediaaniaika leukaferesistä valmisteen antamiseen oli 17 vuorokautta (vaihteluväli: 14–51 vuorokautta), ja mediaaniaika leukaferesistä infuusioon oli 24 vuorokautta (vaihteluväli: 16–73 vuorokautta). Mediaaniannos oli $2,0 \times 10^6$ CD19-CAR-T-solua/kg. Hoitoaiepopulaatioksi (ITT-populaatioksi) määritettiin kaikki potilaat, joille tehtiin leukaferesi. Muokatuksi hoitoaiepopulaatioksi (mITT-populaatioksi) määritettiin kaikki YESCARTA-hoitoa saaneet potilaat.

Ensisijainen päätetapahtuma oli objektiivisen hoitovasteen saavuttavien potilaiden osuus (ORR). Toissijaiset päätetapahtumat olivat vasteen kesto (DOR), kokonaiselinaika (OS) ja haittatapahtumien vaikeusaste. ORR määriteltiin ennalta tutkittavaksi ensimmäisillä 92 hoitoa saaneella potilaalla, ja se oli merkitsevästi suurempi kuin ennalta määritetty 20 % ($p < 0,0001$).

Primaarianalyysissä, joka perustui muokattuun hoitoaiepopulaatioon (mITT-populaatioon (vähintään 6 kuukauden pituinen seuranta), ORR oli 72 % ja täydellisen hoitovasteen saavuttaneiden (CR) osuus oli 51 % riippumattoman arviointiryhmän arvioimana. Päivitettyssä analyysissä (vähintään 12 kuukauden pituinen seuranta, taulukko 5) ORR oli 72 % ja CR-osuus 51 %. Mediaaniaika vasteeseen oli 1,0 kuukautta (vaihteluväli: 0,8–6,3 kuukautta). Vasteen kesto oli pidempi potilailla, jotka saavuttivat täydellisen hoitovasteen, verrattuna potilaisiin, joiden paras vaste oli osittainen vaste (PR). Niistä 52 potilaasta, jotka saavuttivat täydellisen hoitovasteen, 7 potilaalla oli vakaa tauti ja 9 potilaalla todettiin aluksi kasvaimen arvioinnissa osittainen hoitovaste, joka muuttui täydelliseksi hoitovasteeksi vasta 6,5 kuukauden kuluttua. Molempien alatyypin, primaarisen välikarsinan B-solulymfooman ja follikulaarisesta lymfoomasta alkunsa saaneen diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman, ORR-tulos oli 88 % ja CR-osuus oli edellisellä alatyypillä 75 % ja jälkimmäisellä 56 %. Hoitoaiepopulaation 111 potilaalla ORR oli 66 % ja CR 47 %. Muut tulokset vastasivat muokatun hoitoaiepopulaation tuloksia.

ZUMA-1-tutkimuksen vaiheessa 1 hoidettiin 7 potilasta. Viisi potilasta sai hoitovasteen, mukaan lukien 4 täydellistä hoitovastetta. Kolmella potilaalla on edelleen täydellinen hoitovaste 24 kuukautta YESCARTA-infusion jälkeen.

Taulukko 5. Yhteenveto tehoa koskevista tuloksista ZUMA-1-tutkimuksen vaiheesta 2 (12 kuukauden analyysi, riippumaton arviointiryhmä)

Luokka	Kaikki potilaat, joille tehtiin leukaferesi (ITT-populaatio) Kohortti 1 + 2 (N = 111)	Kaikki hoidetut potilaat (mITT-populaatio) Kohortti 1 + 2 (N = 101)
ORR (%) [95 %:n luottamusväli]	66 (56, 75)	72 (62, 81)
CR (%)	47	51
Vasteen kesto ^a , mediaani (vaihteluväli) kuukausina	14,0 (0,0, 17,3)	14,0 (0,0, 17,3)
Vasteen kesto ^a , CR, mediaani (vaihteluväli) kuukausina	NE (0,4, 17,3)	NE (0,4, 17,3)
Kokonaiselinaika (OS), mediaani (kuukautta) [95 %:n luottamusväli]	17,4 (11,6, NE)	NE (12,8; NE)
6 kuukauden OS (%) [95 %:n luottamusväli]	81,1 (72,5, 87,2)	79,2 (69,9, 85,9)
9 kuukauden OS (%) [95 %:n luottamusväli]	69,4 (59,9, 77,0)	69,3 (59,3, 77,3)
12 kuukauden OS (%) [95 %:n luottamusväli]	59,3 (49,6, 67,8)	60,4 (50,2, 69,2)

NE = Ei arvioitavissa (ei saavutettu)

^a Vasteen kesto sensuroitiin kantasolusiirron hetkellä niiltä tutkittavilta, joilla oli vaste kantasolusiirron saadessaan.

Huomautus: Mediaaniseuranta-aika 15,1 kuukautta.

SCHOLAR-1

Retrospektiivinen, potilastason yhdistetty lopputulostapahtumien analyysi hoitoon reagoimatonta aggressiivista non-Hodgkin-lymfoomaa sairastavilla potilailla (N = 636) (Crump ym. 2017)

toteutettiin ennalta määritellyn 20 %:n vertailuvastemäärän ja ZUMA-1-tutkimuksen tulosten aiemman tulkintakontekstin vahvistamiseksi. Analyysi sisälsi potilaat, jotka eivät olleet saaneet vastetta (vakaa tauti tai etenevä tauti) viimeiseen hoitolinjaan tai joilla sairaus oli uusiutunut 12 kuukauden kuluessa autologisesta kantasolusiirrosta. Vaste ja elossaolo normaalin hoitokäytännön mukaisen hoidon jälkeen arvioitiin. Objekttiivisen hoitovasteen saavuttaneiden osuus oli 26 % (95 %:n luottamusväli [21, 31]) ja täydellisen hoitovasteen saavuttaneiden osuus oli 7 % (95 %:n luottamusväli [3, 15]), ja kokonaiselossaoloajan mediaani oli 6,3 kuukautta.

5.2 Farmakokinetiikka

CD19-CAR-T-solujen huippupitoisuudet esiintyivät ensimmäisten 8–15 vuorokauden kuluessa YESCARTA-infuusion jälkeen. CD19-CAR-T-solujen huippupitoisuuden mediaani veressä (C_{max}) oli 38,3 solua/ μ l (vaihteluväli: 0,8–1 513,7 solua/ μ l). Yhden (1) kuukauden kuluttua pitoisuuden mediaani oli laskenut tasolle 2,1 solua/ μ l (vaihteluväli: 0–167,4 solua/ μ l) ja kolmen (3) kuukauden kuluttua tasolle 0,4 solua/ μ l (vaihteluväli 0–28,4 solua/ μ l) YESCARTA-infuusion jälkeen. Iällä (vaihteluväli 23–76 vuotta) ja sukupuolella ei ollut merkittävää vaikutusta YESCARTA-valmisteen AUC-arvoon eikä C_{max} -arvoon.

CD19-CAR-T-solujen lukumäärä veressä korreloi objektiiviseen hoitovasteeseen (täydellinen tai osittainen vaste). CD19-CAR-T-solujen C_{max} -pitoisuuden mediaani oli vasteen saaneilla (N = 73) 205 % suurempi verrattuna vastaavaan pitoisuuden mediaaniin potilailla, jotka eivät saaneet vastetta (N = 23) (43,6 solua/ μ l vs. 21,2 solua/ μ l). AUC_{päivä 0–28}-arvon mediaani oli vasteen saaneilla potilailla (N = 73) 251 % vastaavasta tasosta potilailla, jotka eivät saaneet vastetta (N = 23) (557,1 vrk \times solua/ μ l vs. 222,0 vrk \times solua/ μ l).

Tutkimuksia YESCARTA-valmisteen käytöstä potilaille, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta, ei ole tehty.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

YESCARTA-valmiste koostuu geneettisesti muunnelluista ihmisen T-soluista, eikä siksi ole olemassa edustavia määriä *in vitro* tai malleja *ex vivo* tai *in vivo*, jotka voisivat täsmällisesti kuvata tämän ihmisperäisen valmisteen toksikologisia piirteitä. Siksi ei ole tehty konventionaalisia lääkekehityksessä käytettäviä toksisuutta koskevia tutkimuksia.

YESCARTA-valmisteella ei ole tehty karsinogeenisuutta tai genotoksisuutta koskevia tutkimuksia.

YESCARTA-valmisteella ei ole tehty tutkimuksia, joilla arvioitaisiin sen vaikutuksia hedelmällisyyteen, lisääntymiseen ja kehitykseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Cryostor CS10
Natriumkloridi
Ihmisen albumiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

YESCARTA säilyy 1 vuoden ajan pakastettuna nestetyyppihöyryssä (≤ -150 °C).

YESCARTA-valmiste säilyy sulatuksen päätyttyä enintään 3 tuntia huoneenlämpötilassa (20–25 °C) YESCARTA-infuusio on kuitenkin aloitettava 30 minuutin kuluessa sulatuksen päättymisestä, eikä YESCARTA-valmisteen kokonaisinfuusioaika saa ylittää 30 minuuttia . Sulatettua valmistetta ei saa pakastaa uudelleen.

6.4 Säilytys

YESCARTA-pusseja täytyy säilyttää nestetyyppihöyryssä (≤ -150 °C) ja valmiste täytyy säilyttää pakastettuna, kunnes potilas on valmis hoitoa varten. Näin varmistetaan, että potilas saa elinkelpoisia eläviä autologisia soluja.

Sulatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Etyleeni-vinyylisetaattikryosäilytyspussi, jossa on sulkimella varustettu lisäysletku ja kaksi käytettävissä olevaa läpäistävää porttia. Pussi sisältää noin 68 ml soludispersiota.

Yksi kryosäilytyspussi on yksittäispakattu kuljetuskoteloon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Säteilytys saattaa inaktivoida valmisteen.

Lääkevalmisteen hävittämiseen liittyvät varotoimet

YESCARTA sisältää geenimuunneltuja ihmisen verisoluja. Käyttämättömien lääkevalmisteiden ja jätteiden käsittelyssä on noudatettava paikallisia bioturvallisuusohjeita.

Kaikki materiaali, joka on ollut kosketuksessa YESCARTA-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte), on käsiteltävä ja hävitettävä mahdollisesti tartuntavaarallisena jätteenä paikallisten bioturvallisuusohjeiden mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Kite Pharma EU B.V.
Science Park 408
1098 XH Amsterdam
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1299/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAVALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Kite Pharma, Inc.
2355 Utah Avenue
El Segundo
California
CA 90245
YHDYSVALLAT

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Lonza Netherlands B.V.
Oxfordlaan 70
6229EV MAASTRICHT
Alankomaat

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
 - kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Keskeiset osat:

Tosilitsumabin saatavuus ja hoitokeskuksen asianmukaisuus

YESCARTA-hoitoon liittyvien riskien minimoimiseksi myyntiluvan haltijan täytyy varmistaa, että YESCARTA-hoitoa jakelevilla sairaaloilla ja niiden yhteydessä olevilla hoitoyksiköillä on erityinen pätevyys sovitun hallitun jakelun ohjelman mukaisesti.

Myyntiluvan haltijan täytyy varmistaa ennen potilaiden hoitamista, että paikan päällä on välittömästi käytettävissä neljä (4) annosta tosilitsumabia jokaiselle potilaalle sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon käytettävänä lääkkeenä.

YESCARTA toimitetaan vain asianmukaisiin sairaaloihin ja niiden yhteydessä oleviin hoitokeskuksiin ja vain, jos potilaan hoitoon osallistuvat terveydenhuollon ammattilaiset ovat suorittaneet koulutusohjelman.

Myyntiluvan haltijan täytyy varmistaa tosilitsumabin saatavuus kaikissa sairaaloissa ja niiden yhteydessä olevissa hoitokeskuksissa siihen saakka, kunnes myyntiluvallinen sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoito on saatavilla EU:ssa.

Koulutusohjelma – Ennen YESCARTA-valmisteen markkinoille tuloa kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan täytyy hyväksyttää koulutusmateriaalien sisältö ja muoto kansallisella toimivaltaisella viranomaisella.

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu koulutusohjelma

Myyntiluvan haltija varmistaa, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa YESCARTA-valmistetta on markkinoilla, kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, joiden odotetaan määräävän, jakelevan ja antavan YESCARTA-valmistetta, toimitetaan ohjeasiakirja

- sytokiinien vapautumisoireyhtymän ja vakavien neurologisten haittavaikutusten tunnistamisen helpottamiseksi
- sytokiinien vapautumisoireyhtymän ja vakavien neurologisten haittavaikutusten hoitamiseksi
- sytokiinien vapautumisoireyhtymän ja vakavien neurologisten haittavaikutusten riittävän seurannan varmistamiseksi
- kaikkien oleellisten tietojen potilaille antamisen helpottamiseksi
- sen varmistamiseksi, että haittavaikutuksista ilmoitetaan riittävällä ja asianmukaisella tavalla
- sen varmistamiseksi, että sulatustoimenpiteestä annetaan yksityiskohtaiset ohjeet
- sen varmistamiseksi ennen potilaan hoitoa, että neljä (4) annosta tosilitsumabia on saatavilla hoitokeskuksessa jokaiselle potilaalle

Potilaille tarkoitettu koulutusohjelma

Ohjelman tarkoituksena on kertoa ja selittää potilaille

- sytokiinien vapautumisoireyhtymän ja vakavien neurologisten haittavaikutusten riskit, jotka liittyvät YESCARTA-valmisteen käyttöön
- tarpeesta ilmoittaa välittömästi oireista potilasta hoitavalle lääkärille
- tarpeesta pysyä sen paikan läheisyydessä, jossa YESCARTA-valmistetta annettiin, vähintään 4 viikon ajan YESCARTA-infusion jälkeen
- tarpeesta pitää potilaskortti aina mukana.

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): Turvallisuusprofiilin, myös pitkäaikaisen turvallisuusprofiilin, arvioimiseksi potilailla, joilla on B-lymfosyyttien syöpiä ja joita hoidetaan aksikabtagenisiloleuseelilla myyntiluvan myöntämisen jälkeen, myyntiluvan hakijan on toteutettava ja lähetettävä arvioitavaksi rekisteriin perustuva tutkimus.	<ul style="list-style-type: none">•Katsaukset: vuosittaiset turvallisuuskatsaukset ja 5 vuoden välein laadittavat väliraportit•Tutkimustulosten loppuraportti: joulukuu 2038

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (METALLIKOTELO)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

YESCARTA, 0,4 – 2 x 10⁸ solua infuusioneste, dispersio
aksikabtageenisiloleuseeli (CAR-positiiviset elinkelpoiset T-solut)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Autologiset T-solut, jotka on transduoitu CD19-CD28/CD3-zeeta -kimeeristä antigeenireseptoria (CAR) koodaavalla retrovirusvektorilla, tavoiteannos 2 x 10⁶ CD19-CAR-positiivista elinkelpoista T-solua/kg.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: CryoStor CS10, ihmisen albumiini, natriumkloridi. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, dispersio

Yksi steriili infuusiopussi.

Sisältö: noin 68 ml soludispersiota.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ei saa säteilyttää.

Vain laskimoon.

Sekoita pussin sisältöä varovasti sulatuksen aikana.

Ei saa suodattaa.

SEIS varmista potilaan henkilötunnus ennen infuusiota.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain autologiseen käyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä pakastettuna nestetyyppihöyryssä ≤ -150 °C:ssa.
Ei saa pakastaa uudelleen.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääkevalmiste sisältää geenimuunneltuja soluja.
Käyttämätön lääkevalmiste täytyy hävittää paikallisten bioturvallisuusohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Kite Pharma EU B.V.
Science Park 408
Amsterdam
1098 XH
Alankomaat
Puhelin: +XX (XXX) XXX-XXXX

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1299/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Erä:
Potilaan Kite-tunnus:
Potilaan muut tunnistetiedot:
Potilaan nimi:
Potilaan syntymäaika:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INFUUSIOPUSSI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

YESCARTA, 0,4 – 2 x 10⁸ solua infuusioneste, dispersio
aksikabtageenisiloleuseeli (CAR-positiiviset elinkelpoiset T-solut)
Vain laskimoon.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Erä:
Potilaan Kite-tunnus:
Potilaan muut tunnistetiedot:
Potilaan nimi:
Potilaan syntymäaika:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Yksi steriili infuusiopussi. Sisältö: noin 68 ml soludispersiota.

6. MUUTA

Vain autologiseen käyttöön.
Varmista potilaan henkilöllisyys.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

YESCARTA, 0,4 – 2 x 10⁸ solua/kg infuusioneste, dispersio
aksikabtageenisiloleuseeli (CAR-positiiviset elinkelpoiset T-solut)

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkäri antaa sinulle potilaskortin. Lue se huolellisesti ja noudata siinä olevia ohjeita.
- Näytä aina potilaskortti lääkärille tai sairaanhoitajalle käydessäsi vastaanotolla tai sairaalassa.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, kysy lääkäriltäsi tai hoitajaltasi
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä YESCARTA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan YESCARTA-valmistetta
3. Miten YESCARTA-valmiste annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. YESCARTA-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä YESCARTA on ja mihin sitä käytetään

YESCARTA on lääke, jota kutsutaan geenimuunnelluksi soluhoidoksi.

YESCARTA on valmistettu yksilöllisesti sinua varten yhdeksi annokseksi omia muunneltuja valkosolujasi. Se annetaan tiputuksena (*infuusiona*) laskimoon (*laskimonsisäisesti*).

Sitä käytetään hoitona aikuisille, joilla on aggressiivinen imukudoksen (immuunijärjestelmän osa) sairaus, kuten diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma (DLBCL) tai primaarinen välikarsinan B-solulymfooma (PMBCL), joka vaikuttaa B-lymfosyyteiksi kutsuttuihin veren valkosoluihin ja muihin elimistön elimiin. Kudoksiin kertyy liikaa näitä poikkeavia valkosoluja, mikä aiheuttaa sinulla mahdollisesti ilmenevät oireet. Valmistetta käytetään näiden sairauksien hoitoon silloin, kun muut saatavilla olevat lääkkeet eivät enää tehoa sinulla.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan YESCARTA-valmistetta

Sinulle ei pidä antaa YESCARTA-valmistetta, jos olet allerginen tämän lääkkeen jollekin aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos luulet olevasi allerginen niille, käänny lääkärin puoleen.

Varoitukset ja varotoimet

YESCARTA on valmistettu omista veren valkosoluistasi ja se voidaan antaa vain sinulle.

Ennen kuin sinulle annetaan YESCARTA-valmistetta, sinun on kerrottava lääkärille, jos

- sinulla on hermostoon liittyviä ongelmia (kuten kouristuskohtauksia, aivohalvaus tai muistinmenetykset).

- sinulla on munuaisongelmia.
- sinulla on vähäinen määrä veren soluja.
- sinulle on tehty kantasolusiirto viimeisten 4 kuukauden aikana.
- sinulla on keuhkoihin, sydämeen tai verenpaineeseen (matala tai korkea) liittyviä ongelmia.
- sinulla on merkkejä käänteishyljintäsairaudesta. Se ilmenee, kun siirretyt solut hyökkäävät kehoasi vastaan, aiheuttaen oireita kuten ihottumaa, pahoinvointia, oksentelua, ripua ja verisiä ulosteita.
- huomaat merkkejä syöpäsi pahenemisesta. Jos sinulla on lymfooma, siihen voi kuulua kuumetta, heikkouden tunnetta, yöhikoilua ja äkillistä painon laskua.
- sinulla on infektio. Infektio hoidetaan ennen YESCARTA-infusiota.
- sinulla on ollut hepatiitti B-, hepatiitti C- tai ihmisen immuunikatovirus (HIV)-infektio.

Jos mikä tahansa edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma siitä), keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan YESCARTA-valmistetta.

Kokeet ja tutkimukset

Ennen kuin sinulle annetaan YESCARTA-valmistetta, lääkäri

- tutkii keuhkosi, sydämesi ja verenpaineesi.
- etsii infektion merkkejä; kaikki infektiot hoidetaan ennen kuin sinulle annetaan YESCARTA-valmistetta.
- tarkistaa, onko syöpäsi pahenemassa.
- etsii merkkejä käänteishyljintäsairaudesta, joka voi ilmetä elinsiirron jälkeen.
- tarkistaa veresi virtsahapon varalta sekä sen osalta, kuinka monta syöpäsolua veressäsi on. Tämä osoittaa, onko tuumorilyysioireyhtymäksi kutsuttavan tilan kehittyminen todennäköistä sinulla. Sinulle voidaan antaa lääkkeitä tämän tilan estämiseksi.
- tekee tarkastuksen hepatiitti B-, hepatiitti C- ja HIV-infektion varalta.
- tarkistaa, oletko saanut rokotuksen edeltävien 6 viikon aikana tai suunnitteletko saavasi rokotuksen muutaman seuraavan kuukauden sisällä.

YESCARTA-valmisteen annon jälkeen

Jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista, ilmoita välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle:

- vilunväristykset, hyvin voimakas väsymys, heikotus, heitehuimaus, päänsärky, yskä, hengenahdistus tai sydämen nopea syke, sillä nämä saattavat olla oireita tilasta, jota kutsutaan sytokiinien vapautumisoireyhtymäksi. Mittaa lämpötilasi kahdesti päivässä 3–4 viikon ajan YESCARTA-hoidon jälkeen. Jos lämpötilasi on korkea, käy välittömästi lääkärin vastaanotolla.
- kouristuskohtaus, vapina tai puhevaikeudet tai epäselvä puhe, tajunnan menetys tai alentunut tajunnantaso, sekavuus tai ajan ja paikan tajun hämärtyminen, tasapainon tai koordinaation menetys
- kuume, joka saattaa olla infektion oire
- hyvin voimakas väsymys, heikotus ja hengenahdistus, jotka saattavat olla oireita punasolujen puutoksesta
- alttius verenvuodolle tai mustelmille, mikä saattaa olla oire verihituleiksi kutsuttujen solujen pienestä määrästä.

Lääkäri tarkistaa säännöllisesti verisolujesi määrät, koska useat eri verisolut ja muut veren ainesosat voivat vähentyä.

Älä luovuta verta, elimiä, kudoksia äläkä soluja siirteitä varten.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, ennen kuin sinulle annetaan YESCARTA-valmistetta. Lääkärin saattaa olla tarpeen seurata terveydentilaasi erityisen tarkoin YESCARTA-hoidon aikana.

Joissakin tapauksissa ei välttämättä voida antaa suunniteltua YESCARTA-hoitoa. Esimerkiksi

- jos YESCARTA-infuusio viivästyy yli 2 viikolla sen jälkeen, kun olet saanut esihoitona annettavan solunsalpaajahoidon, saatat tarvita lisää esihoitona annettavaa solunsalpaajahoidoa.

Lapset ja nuoret

YESCARTA-valmistetta ei pidä käyttää lapsille eikä alle 18 vuoden ikäisille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja YESCARTA

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Ennen kuin sinulle annetaan YESCARTA-valmistetta, kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos otat mitä tahansa immuunijärjestelmää heikentäviä lääkkeitä, kuten kortikosteroideja, sillä nämä lääkkeet voivat muuttaa YESCARTA-valmisteen vaikutusta.

Erityisesti sinulle ei pidä antaa tiettyjä rokotteita, joita kutsutaan eläviä taudinaiheuttajia sisältäviksi rokotteiksi

- edeltävien 6 viikon aikana ennen kuin sinulle annetaan lyhyt solunsalpaajahoidojakso (lymfosyyttejä poistava hoito) kehosi valmistelemiseksi YESCARTA-soluja varten.
- YESCARTA-hoidon aikana.
- hoidon jälkeen, kun immuunijärjestelmä on toipumassa.

Keskustele lääkärin kanssa, jos tarvitset rokotuksia.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Tämä johtuu siitä, että YESCARTA-valmisteen vaikutuksia raskaana olevilla tai imettävillä naisilla ei tunneta. Se voi vahingoittaa syntymätöntä tai imetettävää lastasi.

- Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana YESCARTA-hoidon jälkeen, keskustele välittömästi lääkärin kanssa.
- Sinulle tehdään raskaustesti ennen hoidon aloittamista. YESCARTA on annettava vain, mikäli tulokset osoittavat, että et ole raskaana.

Keskustele raskaudesta lääkärin kanssa, jos olet saanut YESCARTA-hoitoa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Joitakin ihmisiä saattaa väsyttää tai huimata tai heillä saattaa ilmetä vapinaa YESCARTA-valmisteen saamisen jälkeen. Jos sinulla ilmenee tällaisia oireita, älä aja äläkä käytä raskaita koneita, kunnes on kulunut vähintään 8 viikkoa infuusiosta tai kunnes lääkäri kertoo sinulle, että olet toipunut täysin.

YESCARTA sisältää natriumia

Yksi infuusioannos tätä lääkettä sisältää 300 mg natriumia (ruokasuolan/pöytäsuolan pääainesosa). Tämä vastaa 15 %:a aikuisille suositellusta päivittäisestä natriumin enimmäissaannista.

3. Miten YESCARTA-valmiste annetaan

Terveydenhuollon ammattilainen antaa sinulle aina YESCARTA-valmisteen.

- Koska YESCARTA valmistetaan omista veren valkosoluistasi, sinulta kerätään soluja lääkkeen valmistamiseksi. Lääkäri ottaa jonkin verran verta laskimoosi asetetulla katetrilla (toimenpide, jota kutsutaan leukafereesiksi). Jotkin valkosolut erotetaan verestäsi ja loput verestäsi palautetaan laskimoosi. Tämä voi kestää 3–6 tuntia ja voi olla tarpeen toistaa.

- Valkosolut pakastetaan ja lähetetään YESCARTA-valmisteen valmistamiseksi. YESCARTA-hoitosi saaminen kestää yleensä noin 3–4 viikkoa, mutta aika voi vaihdella.

Lääkkeet, jotka annetaan sinulle ennen YESCARTA-hoitoa

YESCARTA-valmisteen antoa edeltävien 30–60 minuutin aikana sinulle voidaan antaa muita lääkkeitä infuusioreaktioiden ja kuumeen estämiseksi. Näitä muita lääkkeitä voivat olla

- Parasetamoli
- Antihistamiini kuten difendydramiini
- Ennen YESCARTA-valmisteen antamista sinulle annetaan muita lääkkeitä, kuten esihoidona annettavaa solunsalpaajahoidoa, jonka avulla YESCARTA-valmisteen sisältämät muunnellut valkosolusi voivat monistua elimistöissäsi, kun lääke annetaan sinulle.
- Lääkäri tai sairaanhoitaja tarkistaa huolellisesti, että tämä lääke on sinun.

Miten sinulle annetaan YESCARTA-valmistetta

- YESCARTA on kertaluonteinen hoito. Sitä ei anneta sinulle uudelleen.
- Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle yhden infuusion YESCARTA-valmistetta laskimoon noin 30 minuutin kuluessa.
- YESCARTA on omien valkosolujesi geenimuunneltu versio. Sinua hoitava terveydenhuollon ammattilainen, joka käsittelee YESCARTA-valmistetta, toteuttaa sen vuoksi asianmukaiset toimenpiteet infektioitautien mahdollisen siirtymisen välttämiseksi ja noudattaa paikallisia bioturvallisuusohjeita puhdistaessaan tai hävittäessään materiaaleja, jotka ovat olleet kosketuksessa YESCARTA-valmisteen kanssa.
- Voit saada YESCARTA-infuusion vain hoitoon perehtyneellä klinikalla ja kotiutua vasta sitten, kun lääkärin arvion mukaan sinun on turvallista mennä kotiin.
- Lääkäri saattaa ottaa verikokeita haittavaikutusten varalta.

Sen jälkeen, kun sinulle on annettu YESCARTA-valmistetta

- Suunnittele pysyväsi sairaalan läheisyydessä, jossa sinua hoidettiin, vähintään 4 viikon ajan sen jälkeen, kun sinulle on annettu YESCARTA-valmistetta. Lääkäri suosittelee, että käyt sairaalassa päivittäin vähintään 10 päivän ajan ja harkitsee, onko sinun jäätävä sairaalaan osastopotilaana infuusion jälkeisten 10 päivän ajaksi. Tämä tapahtuu sitä varten, että lääkäri voi tarkistaa, toimiiko hoitosi ja auttaa sinua, jos sinulla on haittavaikutuksia.

Jos sinulta jää vastaanottokäynti väliin, soita lääkärille tai hoitoon perehtyneelle klinikalle mahdollisimman pian uuden ajan varaamiseksi.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

YESCARTA voi aiheuttaa immuunijärjestelmään kohdistuvia haittavaikutuksia, jotka voivat olla vakavia tai hengenvaarallisia ja jotka voivat johtaa kuolemaan.

YESCARTA-valmistetta koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä)

- kuume, vilunväristykset, matala verenpaine, joka saattaa aiheuttaa oireita kuten heitehuimausta, heikotus, nesteen kertyminen keuhkoihin, mikä saattaa olla vaikea oire ja voi johtaa kuolemaan (nämä kaikki ovat sytokiinin vapautumisoireyhtymäksi kutsutun tilan oireita)
- kuume tai vilunväristykset
- pienentynyt veren punasolujen (happea kuljettavien solujen) määrä, joka saattaa aiheuttaa hyvin voimakasta väsymystä ja jaksamattomuutta
- matala verenpaine, heitehuimaus
- pahoinvointi, ummetus, ripuli, mahakipu tai oksentelu

- päänsärky, alentunut tajunnantaso, puhevaikeudet, kiihtyneisyys, vapina
- pienentynyt valkosolujen määrä; valkosolut ovat tärkeitä infektioiden torjumisessa
- pienentyneet kalsium-, natrium-, fosfaatti- tai kaliumarvot, jotka näkyvät verikokeissa
- muutokset sydämen sykkeessä
- ahdistuneisuus
- veren hyytymistä edesauttavien solujen pienentynyt määrä (trombosytopenia)
- bakteerien, virusten ja sienten aiheuttamat infektiot veressä tai muun tyyppiset infektiot
- hengästyneisyys, yskä
- immunoglobuliineiksi kutsuttujen vasta-aineiden vähäinen määrä, joka saattaa johtaa infektioiden
- korkea verenpaine
- raajojen turvotus, nesteen kertyminen keuhkojen ympärille (pleuraeffuusio eli keuhkopussin nestekertymä)
- lihaskivut, selkäkipu
- hyvin voimakas väsymys
- kuivuminen.

Yleiset haittavaikutukset (saattavat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- vaikeus ymmärtää numeroita, muistinmenetykset, kouristuskohtaukset, kehon liikkeiden hallitsemattomuus
- munuaisten vajaatoiminta, jonka seurauksena neste kertyy elimistöön, mikä voi olla vakavaa tai hengenvaarallista
- nesteen kertyminen keuhkoihin
- keuhkoinfektio
- äkillinen odottamaton sydämenpysähdys; tämä on vakava ja hengenvaarallinen vaikutus
- sydämen vajaatoiminta
- lihaskouristukset
- nesteiden vuotaminen verisuonista ympäröivään kudokseen; tämä voi johtaa painonnousuun ja hengitysvaikeuksiin.

Kerro lääkärille välittömästi, jos havaitset jonkin edellä mainituista haittavaikutuksista. Älä yritä hoitaa oireita itse muilla lääkkeillä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. YESCARTA-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja infuusiopussissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Säilytä pakastettuna nestetyyppihöyryssä ≤ -150 °C:ssa, kunnes valmiste sulatetaan käyttöä varten.

Ei saa pakastaa uudelleen. Koska valmisteen käyttöön perehtyneet terveydenhuollon ammattilaiset antavat tämän lääkkeen, he ovat vastuussa valmisteen asianmukaisesta hävittämisestä. Näin menetellen suojelet luontoa. Tämä lääke sisältää geenimuunneltuja ihmisen verisoluja. Käyttämättömien lääkkeiden ja jätteiden käsittelyssä on noudatettava paikallisia bioturvallisuusohjeita.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä YESCARTA sisältää

Vaikuttava aine on aksikabtageenisiloleuseeli. Yksi potilaskohtainen kertainfuusiopussi sisältää soluja noin 68 ml CD19-CAR-T-soluja dispersiona, tavoiteannoksena 2×10^6 CD19 CAR-positiivista elinkelpoista T-solua/kg.

Muut aineet (apuaineet) ovat Cryostor CS10, natriumkloridi, ihmisen albumiini. Ks. kohta 2 ”YESCARTA sisältää natriumia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

YESCARTA on kirkas tai läpinäkymätön, valkoinen tai punainen dispersio infuusiota varten. Se toimitetaan infuusiopussissa, joka on yksittäispakkauksena metallikotelossa. Kertainfuusiopussi sisältää noin 68 ml soludispersiota.

Myyntiluvan haltija

Kite Pharma EU B.V.
Science Park 408
1098 XH Amsterdam
Alankomaat

Valmistaja

Lonza Netherlands B.V.
Oxfordlaan 70
6229 EV Maastricht
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Eesti

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Ελλάδα

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 8000 113700

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

Tämä pakkauseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

YESCARTA-valmisteen käyttökuuntoon saattaminen

- On varmistettava, että potilaan henkilöllisyys (henkilötunnus) vastaa YESCARTA-metallikotelon potilastunnisteita.
- YESCARTA-pussia ei saa poistaa metallikotelosta, jos potilaskohtaisen etiketin tiedot eivät vastaa sen potilaan tietoja, jolle hoito on tarkoitus antaa.
- Kun potilaan henkilötunnus on vahvistettu, YESCARTA-pussi poistetaan metallikotelosta.
- On tarkistettava, että metallikotelon etiketissä olevat potilastiedot ovat samat kuin pussin etiketissä olevat tiedot.
- Ennen valmisteen sulattamista tarkastetaan, ettei pussi ole rikkoutunut. Jos pussi ei ole ehjä, noudatetaan paikallista ohjeistusta (tai otetaan välittömästi yhteyttä Kiteen).
- Infuusiopussi laitetaan toisen steriilin pussin sisään paikallisen ohjeistuksen mukaisesti.
- YESCARTA-valmistetta sulatetaan noin 37 °C:ssa joko vesihautessa tai kuivasulatusmenetelmällä, kunnes infuusiopussissa ei näy enää jäätä. Pussin sisältöä sekoitetaan varovasti paakkuuntuneen soluaineksen hajottamiseksi. Jos näkyviä solupaakkuja on jäljellä, pussin sisällön varovaista sekoittamista jatketaan. Pienten soluainepaakkujen pitäisi hajota varovaisella manuaalisella sekoituksella. YESCARTA-valmistetta ei saa pestä, sentrifugoida eikä suspendoida uudelleen uuteen väliaineeseen ennen infuusiota. Sulattaminen kestää noin 3–5 minuuttia.
- Sulattamisen jälkeen YESCARTA-valmiste säilyy huoneenlämmössä (20–25 °C) enintään 3 tuntia.

YESCARTA-valmistetta annettaessa ei saa käyttää linjasuodatinta.

Kaikki materiaali, joka on ollut kontaktissa YESCARTA-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte), on käsiteltävä ja hävitettävä mahdollisesti tartuntavaarallisenä jätteenä paikallisten bioturvallisuusohjeiden mukaisesti. Näin ollen terveydenhuollon ammattilaisten on noudatettava varotoimia (käytettävä suojakäsineitä ja -laseja) käsitellessään leukafereesimateriaalia tai YESCARTA-valmistetta mahdollisen infektiotautien siirtymisen estämiseksi.

Työtasot ja materiaalit, jotka ovat mahdollisesti olleet kosketuksessa YESCARTA-valmisteen kanssa, täytyy dekontaminoida asianmukaisella desinfiointiaineella.

Tämä lääke sisältää geenimuunneltuja ihmisen verisoluja. Käyttämätön lääke tai jäte on hävitettävä paikallisten bioturvallisuusvaatimusten mukaisesti.