

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

YESCARTA, 0,4–2 x 10⁸ celler infusionsvätska, dispersion.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

YESCARTA (axikabtagenciloleucel) är en CD19-riktad, genetiskt modifierad, autolog immunterapi med T-celler. YESCARTA förbereds genom att patientens egna T-celler isoleras och modifieras genetiskt ex vivo genom retroviral transduktion för att uttrycka en chimär antigenreceptor (CAR), som innefattar ett mus-anti-CD19-variabelt fragment med enkel kedja (scFv), länkat till CD28 och CD3-zeta sam-stimulerande domäner. De anti-CD19 CAR-positiva viabla T-cellerna expanderas och injiceras tillbaka i patienten, där de kan identifiera och eliminera CD19-uttryckande målceller.

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje patientspecifik, enskild infusionspåse med YESCARTA innehåller en dispersion av anti-CD19 CAR T-celler i ca 68 ml för en måldos på 2 x 10⁶ anti-CD19 CAR-positiva viabla T-celler/kg kroppsvikt (intervall: 1 x 10⁶ till 2 x 10⁶ celler/kg), med högst 2 x 10⁸ anti-CD19 CAR T-celler.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje påse med YESCARTA innehåller 300 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, dispersion.

En klar till opak, vit till röd dispersion.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

YESCARTA är avsedd för behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL), efter två eller fler linjer av systemisk terapi.

4.2 Dosering och administreringsätt

YESCARTA ska administreras i en kvalificerad klinisk miljö.

YESCARTA-behandling bör initieras och övervakas av hälso-och sjukvårdspersonal som har erfarenhet av behandling av hematologiska maligniteter och är utbildad i administrering och hantering av patienter som behandlas med YESCARTA. Minst fyra doser av tocilizumab för användning vid cytokinfrisättningssyndrom och akututrustning måste vara tillgänglig när infusionen inleds.

Dosering

YESCARTA är endast avsett för autolog användning (se avsnitt 4.4).

En engångsdos av YESCARTA innehåller 2×10^6 CAR-positiva viabla T-celler per kg kroppsvikt (eller högst 2×10^8 CAR-positiva viabla T-celler för patienter som väger 100 kg eller mer) i cirka 68 ml dispersion i en infusionspåse.

Tillgängligheten av YESCARTA måste bekräftas innan lymfocytreducerande regim påbörjas.

Förbehandling (lymfocytreducerande kemoterapi)

- En lymfocytreducerande kemoterapiregim, bestående av cyklofosamid 500 mg/m^2 intravenöst och fludarabin 30 mg/m^2 intravenöst, bör administreras på den 5:e, 4:e och 3:e dagen före infusion av YESCARTA.

Premedicinering

- Paracetamol 500–1000 mg oralt och difenhydramin 12,5 mg intravenöst eller oralt (eller motsvarande) ca 1 timme före YESCARTA-infusion rekommenderas.
- Profylaktisk användning av systemiska steroider rekommenderas inte eftersom detta kan störa aktiviteten hos YESCARTA.

Övervakning

- Patienter bör övervakas dagligen under de första 10 dagarna efter infusion, för tecken och symtom på potentiellt cytokinfrisättningsyndrom, neurologiska biverkningar och andra toxiciteter. Läkare bör överväga inläggning på sjukhus under de första 10 dagarna efter infusion eller vid de första tecknen eller symtomen på cytokinfrisättningsyndrom (CRS) och/eller neurologiska biverkningar.
- Efter de första 10 dagarna efter infusionen ska patienten övervakas enligt läkarens bedömning
- Patienter bör instrueras att stanna kvar i närheten av en kvalificerad klinik i minst 4 veckor efter infusionen.

Särskilda populationer

Patienter med humant immunbristvirus (hiv), hepatit B-virus (HBV) och hepatit C-virus (HCV)-infektion

Det finns ingen klinisk erfarenhet av patienter med aktiv hiv-, HBV- eller HCV-infektion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av YESCARTA hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Ingen dosjustering krävs för patienter ≥ 65 år. Effekten var densamma som i den totala behandlade patientpopulationen.

Administreringsätt

YESCARTA ska administreras via intravenös infusion.

YESCARTA får inte bestrålas. Ett inline-filter får inte användas.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade humana blodkroppar. Sjukvårdspersonal som hanterar YESCARTA ska vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (använda skyddshandskar och skyddsglasögon) för att undvika potentiell överföring av smittsamma sjukdomar.

Beredning av YESCARTA

- Säkerställ att patientens identitet (ID) matchar patientens ID-nummer på YESCARTA-kassetten.
- YESCARTA-påsen får inte tas ur kassetten om informationen på den patientspecifika etiketten inte överensstämmer med den avsedda patienten.
- När patient-ID-numret har bekräftats ska YESCARTA-påsen tas ur kassetten.
- Kontrollera att patientinformationen på kassetetiketten motsvarar den på påsetiketten.
- Produktpåsen ska inspekteras för eventuella skador eller sprickor före upptining. Om påsen har skador ska lokala riktlinjer följas (eller kontakta omedelbart Kite).
- Infusionspåsen ska placeras inuti en andra steril påse enligt lokala riktlinjer.
- YESCARTA ska tinas vid ca 37 °C, med hjälp av antingen ett vattenbad eller torr upptining tills det inte finns någon synlig is i infusionspåsen. Innehållet i påsen ska blandas försiktigt, för att lösa upp klumpar av cellulärt material. Om synliga cellklumpar är kvar fortsätter man att varsamt blanda innehållet i påsen. Små klumpar av cellulärt material ska kunna sönderdelas genom varsam manuell blandning. YESCARTA ska inte tvättas, centrifugeras, och/eller resuspenderas i nytt medium före infusion. Upptining bör ta ca 3 till 5 minuter.
- När YESCARTA har tinat är det stabilt i rumstemperatur (20 °C–25 °C) i upp till 3 timmar.

Administrering

- Endast för autolog användning.
- Tocilizumab och akututrustning bör finnas tillgängliga före infusion och under övervakningsperioden.
- Leukodränerande filter får inte användas.
- Centralvenös access rekommenderas för administrering av YESCARTA.
- Patientens identitet måste kontrolleras igen så att den överensstämmer med patientidentifieringsnumren på YESCARTA-påsen.
- Slangen ska sköljas med 0,9 % natriumkloridlösning (0,154 mmol natrium per ml) före infusion.
- Hela innehållet i YESCARTA-påsen ska infunderas inom 30 minuter via antingen gravitation eller en peristaltisk pump. YESCARTA är stabilt vid rumstemperatur i upp till 3 timmar efter upptining.
- Påsen bör skakas försiktigt under YESCARTA-infusionen för att förhindra att cellerna klumpar ihop sig.
- Efter att hela innehållet i påsen infunderats ska slangen sköljas med 0,9 % natriumkloridlösning (0,154 mmol natrium per ml) med samma infusionshastighet, för att säkerställa att all YESCARTA tillförs.

För särskilda försiktighetsmått för destruktion, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Kontraindikationer mot den lymfocytreducerande kemoterapin måste beaktas.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

På grund av riskerna som förknippas med YESCARTA-behandling, ska infusionen skjutas upp om en patient har något av följande tillstånd:

- Kvarstående allvarliga biverkningar (särskilt lungreaktioner, hjärtreaktioner eller hypotoni) inklusive från föregående kemoterapier.
- Aktiv okontrollerad infektion.
- Aktiv transplantat-mot-värdsjukdom (graft-versus-host disease, GVHD).

Patienter som behandlas med YESCARTA ska inte donera blod, organ, vävnader eller celler för transplantation.

YESCARTA är uteslutande avsett för autolog användning och får under inga omständigheter administreras till andra patienter. Före infusion måste patientens identitet överensstämma med patientidentifieringsnumret på YESCARTA-infusionspåsen och kassetten. YESCARTA får inte infunderas om informationen på den patientspecifika etiketten inte överensstämmer med den avsedda patienten.

Konkomitant sjukdom

Patienter med aktiv CNS-sjukdom eller nedsatt njur-, lever-, lung- eller hjärtfunktion är sannolikt mer känsliga för följderna av de biverkningar som beskrivs nedan och kräver särskild uppmärksamhet.

Primärt lymfom i centrala nervsystemet (CNS)

Det saknas erfarenhet av användning av YESCARTA till patienter med primärt CNS-lymfom. Därför har risk/nyttaförhållandet för YESCARTA inte fastställts i denna population.

Cytokinfrisättningsyndrom

Nästan alla patienter upplevde någon form av CRS. Svår CRS, inklusive livshotande och fatala reaktioner observerades mycket ofta med YESCARTA, med en debuttid på 1 till 12 dagar efter infusionen (se avsnitt 4.8).

Säkerställ att minst 4 doser av tocilizumab, en IL-6-receptorhämmare, finns tillgängliga för varje patient för infusion inom 2 timmar efter YESCARTA-infusion.

Övervaka patienter dagligen avseende tecken och symtom på CRS under minst 10 dagar efter infusion vid den kvalificerade kliniken. Efter de första 10 dagarna efter infusionen ska patienten övervakas enligt läkarens bedömning.

Rekommendera patienterna att stanna kvar i närheten av en kvalificerad klinik under minst 4 veckor efter infusionen och att söka omedelbar läkarvård om tecken eller symtom på CRS uppträder vid någon tidpunkt. Behandlingsalgoritmer har utvecklats för att lindra vissa av de CRS-symtom som patienter som står på YESCARTA upplever. Detta inkluderar användning av tocilizumab eller tocilizumab och kortikosteroider för måttligt, svår eller livshotande CRS, som sammanfattas i Tabell 1 nedan. Patienter som får CRS av grad 2 eller högre (t.ex. hypotoni som inte svarar på vätskebehandling, eller hypoxi som kräver tillägg av syresättning) ska övervakas med kontinuerlig hjärtelemetri och pulsoximetri. För patienter som får svår CRS, överväg att utföra ekokardiogram för att bedöma hjärtfunktionen. För svår eller livshotande CRS, överväg intensivvård med stödjande behandling.

YESCARTA ska inte administreras till patienter med aktiva infektioner eller inflammatorisk sjukdom förrän dessa tillstånd har gått över.

CRS har varit känt för att förknippas med slutorgandysfunktion (t.ex. lever, njurar, hjärta och lungor). Dessutom kan förvärring av underliggande organpatologier förekomma vid CRS. Patienter med medicinskt signifikant hjärtdysfunktion ska behandlas enligt gängse riktlinjer för intensivvård och åtgärder såsom ekokardiografi ska övervägas.

För diagnos av CRS måste alternativa orsaker till systemisk inflammatorisk reaktion uteslutas, inklusive infektion. Vid febril neutropeni bör man utvärdera för infektion och behandla med bredspektrumantibiotika, vätska och annan understödjande behandling, enligt medicinska indikationer.

Utvärdering för hemofagocyterande lymfocytos/makrofagaktiverande syndrom (HLH/MAS) bör övervägas hos patienter med svår eller icke-responsiv CRS.

YESCARTA fortsätter att expandera och är persistent efter administrering av tocilizumab och kortikosteroider. Tumörnekrosfaktor (TNF)-antagonister rekommenderas inte för behandling av YESCARTA-associerat cytokinfrisättningsyndrom.

Tabell 1. Vägledning om gradering och hantering av CRS

CRS-Grad (a)	Tocilizumab	Steroider
Grad 1 Symtomen kräver endast symtomatisk behandling (t.ex. feber, illamående, trötthet, huvudvärk, myalgi, diffust obehag).	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
Grad 2 Symtomen kräver och svarar på måttlig intervention. SyrekraV på mindre än 40 % FiO ₂ eller hypotoni som svarar på vätskor eller låg dos av en vasopressor eller Grad 2 organtoxicitet (b).	Administrera tocilizumab (c) 8 mg/kg intravenöst under 1 timme (får inte överstiga 800 mg). Upprepa tocilizumab var 8:e timme vid behov om patienten inte svarar på intravenös vätska eller ökad extra syrgas. Begränsa till högst 3 doser inom en 24-timmarsperiod; totalt högst 4 doser om ingen klinisk förbättring sker av tecken och symtom på CRS.	Hantera enligt Grad 3 om ingen förbättring inom 24 timmar efter insättande av tocilizumab.
Grad 3 Symtomen kräver och svarar på aggressiv intervention. Syrgaskrav som är större än eller lika med 40 % FiO ₂ , eller hypotoni som kräver en hög dos av eller flera vasopressorer, eller Grad 3 organtoxicitet eller Grad 4 transaminitt.	Enligt Grad 2	Administrera metylprednisolon 1 mg/kg intravenöst 2 gånger dagligen eller motsvarande dexametason (t.ex. 10 mg intravenöst var 6:e timme). Fortsätt att använda kortikosteroider tills symtomen är Grad 1 eller lägre, och trappa sedan ned under 3 dagar. Om ingen förbättring sker, hantera som Grad 4 (nedan).
Grad 4 Livshotande symtom Kräver ventilatorstöd eller kontinuerlig veno-venös hemodialys (CVVHD) eller Grad 4 organtoxicitet (exklusive transaminitt).	Enligt Grad 2	Administrera metylprednisolon 1000 mg intravenöst dagligen i 3 dagar. Vid förbättring, hantera som ovan. Överväg alternativa immunsupprimerande medel om ingen förbättring eller om tillståndet försämras.

(a) Lee et al 2014

(b) Se Tabell 2 för hantering av neurologiska biverkningar

(c) Se produktresumén för tocilizumab för ytterligare information

Neurologiska biverkningar

Svåra neurologiska biverkningar, som kan vara livshotande eller fatala, har observerats mycket ofta hos patienter som behandlats med YESCARTA (se avsnitt 4.8). Patienter med anamnes på CNS-störningar, såsom kramper eller cerebrovaskulär ischemi, kan löpa ökad risk. Dödsfall och allvarliga fall av cerebralt ödem har rapporterats hos patienter som behandlats med YESCARTA. Patienter bör övervakas med avseende på tecken och symtom på neurologiska biverkningar (Tabell 2). Patienter ska övervakas åtminstone dagligen i 10 dagar vid den kvalificerade kliniken avseende tecken och symtom på neurologisk toxicitet. Efter de första 10 dagarna efter infusionen ska patienten övervakas enligt

läkarens bedömning. Rekommendera patienterna att stanna kvar i närheten av en kvalificerad klinik i minst 4 veckor efter infusion och att söka omedelbar läkarvård om tecken eller symtom på neurologisk toxicitet skulle uppträda vid någon tidpunkt. Undersökning av vitala tecken och organfunktioner bör övervägas beroende på svårighetsgraden av reaktionen.

Patienter som får neurologiska toxiciteter av grad 2 eller högre ska övervakas med kontinuerlig hjärttelemetri och pulsoximetri. Intensivvård med understödjande behandling för svåra eller livshotande neurologiska toxiciteter ska tillhandahållas. Icke-sederande, antiepileptiska läkemedel bör övervägas enligt vad som indiceras kliniskt för biverkningar av Grad 2 eller högre.

Behandlingsalgoritmer har utvecklats för att lindra de neurologiska biverkningarna som patienter som står på YESCARTA upplever. Detta inkluderar användning av tocilizumab (vid samtidig CRS) och/eller kortikosteroider för måttliga, allvarliga eller livshotande neurologiska biverkningar som sammanfattas i Tabell 2 nedan.

Tabell 2. Vägledning om gradering och hantering av neurologiska biverkningar

Graderingsbedömning	Samtidig CRS	Icke-samtidig CRS
Grad 2	Administrera tocilizumab enligt Tabell 1 för hantering av CRS av Grad 2. Om ingen förbättring inom 24 timmar efter att tocilizumab satts in, administrera dexametason 10 mg intravenöst var 6:e timme om patienten inte redan tar andra kortikosteroider. Fortsätt att använda dexametason tills symtomen är Grad 1 eller lägre, och trappa sedan ned under 3 dagar.	Administrera dexametason 10 mg intravenöst var 6:e timme. Fortsätt att använda dexametason tills symtomen är Grad 1 eller lägre, och trappa sedan ned under 3 dagar.
	Överväg icke-sederande, antiepileptiska läkemedel (t.ex. levetiracetam) för krampprofylax.	
Grad 3	Administrera tocilizumab enligt Tabell 1 för hantering av CRS av Grad 2. Administrera även dexametason 10 mg intravenöst med den första dosen av tocilizumab och upprepa dosen var 6:e timme. Fortsätt att använda dexametason tills symtomen är Grad 1 eller lägre, och trappa sedan ned under 3 dagar.	Administrera dexametason 10 mg intravenöst var 6:e timme. Fortsätt att använda dexametason tills symtomen är Grad 1 eller lägre, och trappa sedan ned under 3 dagar.
	Överväg icke-sederande, antiepileptiska läkemedel (t.ex. levetiracetam) för krampprofylax.	
Grad 4	Administrera tocilizumab enligt Tabell 1 för hantering av CRS av Grad 2. Administrera metylprednisolon 1000 mg intravenöst per dag med den första dosen av tocilizumab, och fortsätt med metylprednisolon 1000 mg intravenöst per dag i 2 dagar. Vid förbättring, hantera som ovan.	Administrera metylprednisolon 1000 mg intravenöst per dag i 3 dagar. Vid förbättring, hantera som ovan.
	Överväg icke-sederande, antiepileptiska läkemedel (t.ex. levetiracetam) för krampprofylax.	

Infektioner och febril neutropeni

Allvarliga infektioner har observerats mycket ofta med YESCARTA (se avsnitt 4.8). Patienter bör övervakas med avseende på tecken och symtom på infektion före, under och efter YESCARTA-infusion, och behandlas på lämpligt sätt. Profylaktisk antibiotika bör administreras enligt rådande riktlinjer.

Febril neutropeni har observerats hos patienter efter YESCARTA-infusion (se avsnitt 4.8) och kan förekomma samtidigt med CRS. I händelse av febril neutropeni, utvärdera för infektion och behandla med bredspektrumantibiotika, vätskor och annan stödjande vård så som är medicinskt indikerat.

HBV-reaktivering

Reaktivering av HBV, som i några fall ledde till fulminant hepatit, leversvikt och dödsfall, kan förekomma hos patienter som behandlats med läkemedel som riktas mot B-celler. Screening för HBV, HCV och hiv ska utföras i enlighet med kliniska riktlinjer, före insamling av celler för framställning av produkt.

Långvariga cytopenier

Patienter kan uppvisa cytopenier i flera veckor efter lymfocytreducerande kemoterapi och YESCARTA-infusion. Långvariga cytopenier av Grad 3 eller högre var mycket vanligt förekommande efter YESCARTA-infusion, och inkluderade trombocytopeni, neutropeni och anemi. Undersök blodvärden efter YESCARTA-infusion.

Hypogammaglobulinemi

B-cellsaplasi, som leder till hypogammaglobulinemi, kan förkomma hos patienter som får behandling med YESCARTA. Hypogammaglobulinemi har observerats mycket ofta hos patienter som behandlats med YESCARTA. Immunglobulinnivåer bör övervakas efter behandling med YESCARTA, och hanteras enligt försiktighetsåtgärder för infektion, antibiotikaproylax och immunglobulinersättning.

Överkänslighetsreaktioner

Allergiska reaktioner kan uppkomma i samband med infusionen av YESCARTA. Allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi kan bero på DMSO eller rester av gentamicin i YESCARTA.

Sekundära maligniteter

Patienter som behandlas med YESCARTA kan utveckla sekundära maligniteter. Övervaka under resten av livet avseende sekundära maligniteter. Om en sekundär malignitet skulle uppstå, kontakta företaget för att få anvisningar om patientprover som ska samlas in för testning.

Tumörllyssyndrom (TLS)

TLS, vilket kan vara allvarligt, har ibland observerats. För att minimera risken för TLS, ska patienter med förhöjd urinsyra eller hög tumörbörda få allopurinol eller en annan profylax före YESCARTA-infusion. Tecken och symptom på TLS ska övervakas och hanteras enligt gängse riktlinjer.

Föregående behandling med anti-CD19-terapi

Det finns begränsad erfarenhet av YESCARTA till patienter som exponerats för föregående CD19-riktad terapi. YESCARTA rekommenderas inte om patienten har återfallit i CD19-negativ sjukdom efter föregående anti-CD19-terapi.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 300 mg natrium per infusion, motsvarande 15 % av det av WHO rekommenderade maximala dagliga intaget på 2 g natrium för en vuxen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med YESCARTA.

Levande vacciner

Säkerheten vid immunisering med levande virala vacciner under eller efter YESCARTA-behandling har inte studerats. Vaccinering med levande virusvacciner rekommenderas inte under minst 6 veckor före start av lymfocytreducerande kemoterapi, under YESCARTA-behandling, och tills immunåterhämtning efter behandling med YESCARTA.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/preventivmetoder

Graviditetsstatus hos fertila kvinnor måste verifieras innan YESCARTA-behandling sätts in. Se förskrivningsinformationen för lymfocytreducerande kemoterapi för information om behovet av effektiva preventivmedel för patienter som får lymfocytreducerande kemoterapi.

Det finns inte tillräckligt med exponeringsdata för att kunna ge rekommendationer om hur länge preventivmedel ska användas efter behandling med YESCARTA.

Graviditet

Det finns inga tillgängliga data från användningen av YESCARTA till gravida kvinnor. Inga djurstudier om reproduktion eller utvecklingstoxicitet har utförts med YESCARTA för att bedöma om det kan orsaka fosterskador när det administreras till en gravid kvinna (se avsnitt 5.3).

Det är inte känt om YESCARTA kan överföras till fostret. Baserat på verkningsmekanismen kan de transducerade cellerna, om de passerar placenta, orsaka fostertoxicitet, inklusive B-cellslymfocytopeni. Därför rekommenderas YESCARTA inte för kvinnor som är gravida, eller för fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Gravida kvinnor ska informeras om de potentiella riskerna för fostret. Graviditet efter YESCARTA-infusion bör diskuteras med den behandlande läkaren.

Bedömning av immunglobulinnivåer och B-celler hos nyfödda barn till mödrar som behandlats med YESCARTA ska övervägas.

Amning

Det är okänt om YESCARTA utsöndras i bröstmjölk eller överförs till det ammade barnet. Ammande kvinnor bör underrättas om den potentiella risken för ammade barn.

Fertilitet

Inga kliniska data om effekten av YESCARTA på fertilitet finns tillgängliga. Effekter på manlig och kvinnlig fertilitet har inte utvärderats i djurstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

YESCARTA har påtaglig inverkan på körförmåga eller användning av maskiner. På grund av potentialen för neurologiska biverkningar, inklusive förändrat mentalt tillstånd eller krampanfall, ska patienter avstå från att köra eller använda tunga eller potentiellt farliga maskiner tills minst 8 veckor efter infusion eller tills neurologiska biverkningar har upphört.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De allvarligaste och vanligt förekommande biverkningarna är CRS (93 %), encefalopati (58 %) och infektioner (38 %). Neutropeni, trombocytopeni och anemi av Grad 3 eller högre, som kvarstår vid Dag 30 eller senare, förekom hos 31 %, 27 % respektive 17 % av patienterna.

I en enarmad studie behandlades patienter med relapserad eller refraktär, aggressiv B-cells-NHL med YESCARTA. Sju patienter behandlades i fas 1 och 101 patienter behandlades i fas 2 (N = 108).

Allvarliga biverkningar förekom hos 55 % av patienterna. De vanligaste, allvarliga biverkningarna inkluderar encefalopati (20 %), ospecificerade, patogena infektioner (15 %), bakterieinfektioner (5 %), virusinfektioner (5 %), pyrexia (5 %) och febril neutropeni (5 %).

De vanligaste biverkningarna av Grad 3 eller högre inkluderar encefalopati (30 %), ospecificerad patogen infektion (19 %), cytokinfrisättningssyndrom (12 %), bakterieinfektion (8 %), afasi (7 %), virusinfektion (6 %), delirium (6 %), hypotoni (6 %) och hypertoni (6 %).

Lista med biverkningar i tabellform

Biverkningar som rapporterades presenteras nedan. Dessa biverkningar presenteras enligt organsystemklass och frekvens. Frekvenser definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\leq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\leq 1/1000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\leq 1/10\,000$ till $< 1/1000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$). Inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningarna enligt fallande svårighetsgrad.

Tabell 3. Biverkningar som identifierats med YESCARTA

Systemorganklass (SOC)	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer		
	Mycket vanliga	Ospecificerade patogena infektioner Virusinfektioner Bakterieinfektioner
	Vanliga	Svampinfektioner
Blod- och lymfsystemet		
	Mycket vanliga	Leukopeni Neutropeni Anemi Trombocytopeni
	Vanliga	Koagulopati
Immunsystemet		
	Mycket vanliga	Cytokinfrisättningssyndrom Hypogammaglobulinemi
	Vanliga	Överkänslighet Hematofagisk histiocytos
Metabolism och nutrition		
	Mycket vanliga	Dehydrering Minskad aptit Hypofosfatemi Hyponatremi Hypoalbuminemi Viktminskning
	Vanliga	Hypokalcemi
Psykiska störningar		
	Mycket vanliga	Delirium Oro
	Vanliga	Sömnlöshet

Systemorganklass (SOC)	Frekvens	Biverkningar
Centrala och perifera nervsystemet		
	Mycket vanliga	Encefalopati Huvudvärk Tremor Yrsel Afasi
	Vanliga	Ataxi Neuropati Kramper Dyskalkyli Myoklonus
Hjärtat		
	Mycket vanliga	Takykardi Arytmi
	Vanliga	Hjärtstillestånd Hjärtsvikt
Blodkärl		
	Mycket vanliga	Hypotoni Hypertoni
	Vanliga	Trombos Kapillärläckagesyndrom
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
	Mycket vanliga	Hosta Dyspné Hypoxi Pleurautgjutning
	Vanliga	Lungödem
Magtarmkanalen		
	Mycket vanliga	Diarré Illamående Kräkningar Förstoppning Buksmärter Muntorrhet
Hud och subkutan vävnad		
	Vanliga	Hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
	Mycket vanliga	Motordysfunktion Smärta i extremitet Ryggont Artralgi Muskelvärta.
Njurar och urinvägar		
	Vanliga	Njursvikt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
	Mycket vanliga	Trötthet Pyrexia Ödem Frossa
Undersökningar		
	Mycket vanliga	Ökat alaninaminotransferas Ökat aspartataminotransferas
	Vanliga	Ökat bilirubin

Beskrivning av utvalda biverkningar

Cytokinfrisättningsyndrom

CRS förekom hos 93 % av patienterna, 12 % av dem upplevde CRS av Grad 3 eller högre (allvarliga, livshotande och fatala). Mediantiden till debuten var 2 dagar (intervall 1 till 12 dagar) och

medianvaraktigheten var 7 dagar, med ett intervall på 2 till 29 dagar. Nittioåtta procent (98 %) av patienterna återhämtade sig från CRS.

De vanligaste tecknen eller symtomen som förknippas med CRS inkluderar pyrexia (76 %), hypotoni (41 %), hypoxi (21 %), takykardi (21 %) och frossa (19 %). Allvarliga biverkningar som kan vara förknippade med CRS inkluderar akut njurskada, förmaksflimmer, ventrikulär takykardi, hjärtstillestånd, hjärtsvikt, kapillärläckagesyndrom, hypotoni, hypoxi och hemofagocyterande lymfohistiocytos/makrofagaktiverande syndrom (HLH/MAS). Se avsnitt 4.4 för vägledning om övervakning och hantering.

Neurologiska biverkningar

Neurologiska biverkningar förekom hos 65 % av patienterna, 31 % av dem upplevde biverkningar av Grad 3 eller högre (allvarliga eller livshotande). Mediantid till debut var 5 dagar (intervall 1 till 17 dagar). Medianvaraktigheten var 13 dagar, med ett intervall på 1 till 191 dagar. Nittioåtta procent (98 %) av alla patienter återhämtade sig från neurologiska biverkningar.

De vanligaste tecknen eller symtomen som förknippas med neurologiska biverkningar inkluderar encefalopati (58 %), tremor (31 %), afasi (18 %) och delirium (17 %). Allvarliga biverkningar, inklusive encefalopati (20 %), afasi (4 %), delirium (4 %) och anfall (1 %), har rapporterats hos patienter som fått YESCARTA. Se avsnitt 4.4 för vägledning om övervakning och hantering.

Febril neutropeni och infektioner

Febril neutropeni observerades hos 35 % av patienterna efter YESCARTA-infusion. Infektioner förekom hos 38 % av patienterna i ZUMA-1. Grad 3 eller högre (allvarliga, livshotande eller fatala) förekom hos 25 % av patienterna. Grad 3 eller högre ospecificerade patogena, bakterie- och virusinfektioner förekom hos 19 %, 8 % respektive 6 % av patienterna. Det vanligaste stället för infektioner var luftvägarna. Se avsnitt 4.4 för vägledning om övervakning och hantering.

Långvariga cytopenier

Neutropeni av Grad 3 eller högre (inklusive febril neutropeni), anemi och trombocytopeni förekom hos 93 %, 63 % respektive 56 % av patienterna. Långvarig (som kvarstår vid dag 30 eller senare) neutropeni, trombocytopeni och anemi av Grad 3 eller högre förekom hos 31 %, 27 % respektive 17 % av patienterna. Se avsnitt 4.4 för vägledning om hantering.

Hypogammaglobulinemi

I ZUMA-1 förekom hypogammaglobulinemi hos 17 % av patienterna. Se avsnitt 4.4 för vägledning om hantering.

Immungenicitet

Immungeniciteten hos YESCARTA har utvärderats med hjälp av en ELISA (enzymkopplad immunadsorberande analys) för påvisande av bindande antikroppar mot FMC63, ursprungsantikroppen för anti-CD19-CAR. Tre patienter testades positiva för anti-FMC63 innan de behandlats med YESCARTA. Någon påverkan från dessa antikroppar på effekt eller säkerhet kunde inte upptäckas.

Särskild population

Det finns begränsad erfarenhet av YESCARTA till patienter ≥ 75 år. Säkerhet och effekt var i allmänhet likartade mellan patienter ≥ 65 år och patienter under 65 år som behandlades med YESCARTA. Utfallen var konsekventa mellan patienter med ECOG på 0 och 1 samt mellan könen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas

att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet som anges i bilaga V.**

4.9 Överdoser

Det finns inga data angående tecknen på överdosering med YESCARTA.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: **ännu inte tilldelad**

Verkningsmekanism

YESCARTA är en genmanipulerad, autolog immunterapiprodukt med T-celler som binder till cancerceller som uttrycker CD19 och till normala B-celler. Efter anti-CD19 CAR T-cellers koppling med CD19-uttryckande målceller, aktiverar de CD28- och CD3-zeta sam-stimulerande domänerna nedströms signalkaskader som leder till T-cellsaktivering, proliferation, förvärv av effektorfunktioner och sekretion av inflammatoriska cytokiner och kemokiner. Denna sekvens av händelser leder till apoptos och nekros av CD19-uttryckande målceller.

Farmakodynamisk effekt

I fas 2 av ZUMA-1, efter infusion med YESCARTA, utvärderades farmakodynamiska svar under ett 4-veckorsintervall genom att mäta transitorisk ökning av cytokiner, kemokiner och andra molekyler i blodet. Nivåer av cytokiner och kemokiner, såsom interleukin (IL) IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ och IL2R α , analyserades. Den högsta ökningen observerades inom de första 14 dagarna efter infusionen, och nivåerna återgick i allmänhet till baslinjen inom 28 dagar.

På grund av måleffekten av YESCARTA förväntas en period med B-cellsaplasti. Analyser, som utfördes för att identifiera associeringar mellan cytokinnivåer och förekomst av CRS eller neurologiska biverkningar, visade att högre nivåer (toppvärde och AUC vid 1 månad) av IL-15 samt IL-6, förknippades med neurologiska biverkningar av Grad 3 eller högre, och CRS av Grad 3 eller högre.

Klinisk effekt och säkerhet

DLBCL, PMBCL och DLBCL som härrör från follikulärt lymfom (ZUMA-1)

Totalt 108 patienter behandlades med YESCARTA i en fas 1/2 öppen, multicenter, enarmad studie med patienter med relapsrat eller refraktärt aggressivt B-cells- non-Hodgkins lymfom (NHL). Effekt baserades på 101 patienter i fas 2, inklusive histologiskt bekräftad DLBCL (N = 77), PMBCL (N = 8) eller DLBCL som härrör från follikulärt lymfom, (N = 16), baserat på 2008 års WHO-klassificering. DLBCL i ZUMA-1 inkluderade patienter med DLBCL UNS, övriga DLBCL-subtyper, och höggradigt B-cellsymfom (HGBCL), baserat på 2016 års WHO-klassificering. Fyrtiosju patienter var utvärderingsbara för MYC-, BCL-2- och BCL-6-status. Trettio befanns ha DLBCL med dubbelt uttryck (överuttryck av både MYC och BCL-2-protein); 5 befanns ha HGBCL med MYC, BCL-2 eller BCL-6-genrearrangemang (dubbel och tredubbel träff); och 2 befanns ha HGBCL utan närmare specifikation. Sextiosex patienter var utvärderingsbara för cell av ursprungsklassificeringar (germinalcenter B-cellstyp [GCB] eller aktiverad B-cellstyp [ABC]). Av dessa hade 49 patienter GCB-typ och 17 patienter hade ABC-typ.

Kvalificerade patienter var ≤ 18 år med refraktär sjukdom definierad som progressiv sjukdom (PD) eller stabil sjukdom (SD) som bästa svar på sista linjens behandling, eller sjukdomsprogression inom 12 månader efter autolog stamcellstransplantation (ASCT). Patienter som var refraktära mot

kemoterapi eller som recidiverade efter två eller fler linjer av systemisk terapi, var i allmänhet olämpliga för hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT).

Patienter måste minst ha fått tidigare anti-CD20-antikroppsbehandling och en regim innehållande antracyklin. Patienter med CNS-lymfom, en anamnes av allogen SCT eller tidigare anti-CD19 CAR eller annan genetiskt modifierad T-cellsbehandling uteslöts. Patienter med en anamnes av CNS-sjukdomar (t.ex. anfall eller cerebrovaskulär ischemi), ejektionsfraktion i hjärtat på mindre än 50 % eller syrgasmättnad på mindre än 92 % i rumsluft, eller autoimmun sjukdom som kräver systemisk immunsuppression var inte kvalificerade. Mediandurationen för uppföljning var 15,1 månader (pågår fortfarande). En sammanfattning av patientdemografien finns i tabell 4.

Tabell 4. Sammanfattning av demografien för ZUMA-1 fas 2 (12-månadersanalys)

Kategori	Alla som fått leukoferes (ITT) Kohort 1 + 2 (N = 111)	Alla behandlade (mITT) Kohort 1 + 2 (N = 101)
<i>Ålder (år)</i>		
Median (min, max)	58 (23, 76)	58 (23, 76)
≥ 65	23 %	24 %
Manligt kön	69 %	67 %
<i>Etnicitet</i>		
Vit	85 %	86 %
Asiatisk	4 %	3 %
Svart	4 %	4 %
<i>ECOG-status</i>		
ECOG 0	41 %	42 %
ECOG 1	59 %	58 %
Medianantal av föregående terapier (min, max)	3 (1, 10)	3 (1, 10)
Patienter med refraktär sjukdom mot ≥ 2 tidigare behandlingslinjer	77 %	76 %
Patienter som relapserat inom 1 år efter ASCT	20 %	21 %
Patienter med Internationellt prognostiskt index 3/4	46 %	46 %
Patienter med sjukdom i stadium III/IV	85 %	85 %

YESCARTA administrerades som en enskild infusion med en måldos på 2×10^6 anti-CD19 CAR T-celler/kg efter lymfocytreducerande kemoterapiregim med 500 mg/m^2 intravenös cyklofosfamid och 30 mg/m^2 intravenös fludarabin på Dag 5, 4 och 3 före YESCARTA. Överbryggande kemoterapi mellan leukoferes och lymfocytreducerande kemoterapi var inte tillåtet. Samtliga patienter togs in på sjukhus för observation under minst 7 dagar efter infusion med YESCARTA.

Av 111 patienter som genomgick leukoferes, fick 101 YESCARTA. Nio patienter behandlades inte, främst på grund av progressiv sjukdom eller allvarliga biverkningar efter inskrivningen och före cellleverans. En av 111 patienter fick inte produkten på grund av fel i tillverkningen. Mediantiden från leukoferes till produktleverans var 17 dagar (intervall: 14 till 51 dagar), och mediantiden från leukoferes till infusion var 24 dagar (intervall: 16 till 73 dagar). Mediandosen var $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-celler/kg. ITT definierades som alla patienter som genomgick leukoferes, mITT definierades som alla patienter som fick YESCARTA.

Det primära effektmåttet var objektiv responsfrekvens (ORR). Sekundära effektmått inkluderade duration för svar, total överlevnad (OS) och svårighetsgrad av biverkningar. ORR fördefinierades att testas hos de första 92 behandlade patienterna, och var betydligt högre än den fördefinierade frekvensen på 20 % ($P < 0,0001$).

I den primära analysen, baserad på mITT-populationen (minsta uppföljning på 6 månader), var ORR 72 % och frekvens för komplett svar (CR) var 51 %, vilket fastställdes av en oberoende

granskningskommitté. I den uppdaterade analysen (minsta uppföljning på 12 månader, tabell 5), var ORR 72 % och CR var 51 %. Mediantiden till respons var 1,0 månader (intervall: 0,8 till 6,3 månader). Responsdurationen var längre hos patienter som uppnått fullständig respons, jämfört med patienter med partiellt svar (PR) som bästa respons. Av de 52 patienter som uppnått CR, hade 7 patienter stabil sjukdom (SD) och 9 hade partiell respons på sin ursprungliga tumörbedömning och omvandlades till CR så sent som 6,5 månader. ORR-resultaten inom PMBCL och DLBCL som uppkommit från follikulärt lymfom var båda 88 %. CR-frekvenser var 75 % respektive 56 %. Av de 111 patienterna i ITT-populationen var ORR 66 % och CR var 47 %. Övriga utfall låg i linje med mITT-populationen.

I fas 1-delen av ZUMA-1 behandlades 7 patienter. Fem patienter svarade, inklusive 4 med CR. Tre patienter hade fortfarande CR 24 månader efter infusionen med YESCARTA.

Tabell 5. Sammanfattning av effektresultat för ZUMA-1 fas 2 (12-månadersanalys, oberoende granskningskommitté)

Kategori	Alla som fått leukoferes (ITT) Kohort 1 + 2 (N = 111)	Alla behandlade (mITT) Kohort 1 + 2 (N = 101)
ORR (%) [95 % KI]	66 (56; 75)	72 (62; 81)
CR (%)	47	51
Responsduration ^a , median (intervall) i månader	14,0 (0,0; 17,3)	14,0 (0,0; 17,3)
Responsduration ^a , CR, median (intervall) i månader	NE (0,4; 17,3)	NE (0,4; 17,3)
Total överlevnad (OS), median (månader) [95 % KI]	17,4 (11,6; NE)	NE (12,8; NE)
OS 6 månader (%) [95 % KI]	81,1 (72,5; 87,2)	79,2 (69,9; 85,9)
OS 9 månader (%) [95 % KI]	69,4 (59,9; 77,0)	69,3 (59,3; 77,3)
OS 12 månader (%) [95 % KI]	59,3 (49,6; 67,8)	60,4 (50,2; 69,2)

NE, ej uppskattningsbar (ej uppnått)

^a Responsduration bedömdes vid tiden för SCT för patienter som fått SCT medan de var i respons

Anm: Medianuppföljningstid 15,1 månader.

SCHOLAR-1

En retrospektiv, poolad analys på patientnivå av utfall i refraktär, aggressiv NHL (N = 636) utfördes (Crump et al., 2017) för att bekräfta den förspecificerade kontrollresponsfrekvensen på 20 % och historisk kontext för tolkning av ZUMA-1-resultaten. Analysen inkluderade patienter som inte hade svarat (stabil sjukdom [SD] eller PD) på sin sista behandlingslinje, eller som hade recidiverat inom 12 månader efter ASCT. Respons och överlevnad efter behandling med tillgänglig standardbehandling utvärderades. ORR var 26 % [95 % KI (21; 31)] och CR-frekvensen var 7 % [95 % KI (3; 15)], med en median-(OS) på 6,3 månader.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Högsta nivåer av anti-CD19 CAR T-celler förekom inom de första 8–15 dagarna efter infusion med YESCARTA. Medianvärdet för toppnivån för anti-CD19 CAR T-celler i blodet (C_{max}) var 38,3 celler/ μ l (intervall: 0,8–1513,7 celler/ μ l), som minskade till ett medianvärde på 2,1 celler/ μ l vid 1 månad (intervall: 0–167,4 celler/ μ l) och ett medianvärde på 0,4 celler/ μ l vid 3 månader (intervall 0–28,4 celler/ μ l) efter infusion med YESCARTA.

Ålder (intervall 23–76 år) och kön hade ingen signifikant påverkan på AUC och C_{max} för YESCARTA.

Antalet anti-CD19 CAR T-celler i blod var positivt associerade med en objektiv respons (CR eller PR). Medianvärdet för anti-CD19 CAR T-cell C_{max} -nivåer hos patienter som svarade på behandling (N = 73) var 205 % högre jämfört med motsvarande nivå hos patienter som inte svarade på behandling (N = 23) (43,6 celler/ μ l kontra 21,2 celler/ μ l). Median AUC_{Dag 0-28} hos patienter med svar (N = 73) var 251 % av motsvarande nivå hos patienter som inte svarade på behandling (N = 23) (557,1 dagar \times celler/ μ l kontra 222,0 dagar \times celler/ μ l).

Studier av YESCARTA på patienter med nedsatt lever- och njurfunktion utfördes inte.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

YESCARTA innehåller genmanipulerade humana T-celler, därför finns inga representativa *in vitro*-analyser, *ex vivo*-modeller eller *in vivo*-modeller som på ett korrekt sätt kan belysa de toxikologiska egenskaperna för den humana produkten. Därför utfördes inte traditionella toxikologiska studier som används vid läkemedelsutveckling.

Inga carcinogenicitets- eller genotoxicitetsstudier har utförts för YESCARTA.

Inga studier har utförts för att utvärdera effekterna av YESCARTA på fertilitet, reproduktion och utveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cryostor CS10
Natriumklorid
Humant albumin

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

YESCARTA är stabilt i 1 år när det förvaras fryst i gasfas av flytande kväve (≤ -150 °C).

Efter fullständig upptining är YESCARTA stabilt i upp till 3 timmar vid rumstemperatur (20 °C till 25 °C). YESCARTA-infusionen bör dock påbörjas inom 30 minuter efter upptining och den totala infusionstiden för YESCARTA bör inte överstiga 30 minuter. Upptinad produkt ska inte frysas igen.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

YESCARTA-påsar måste förvaras i gasfas av flytande kväve (≤ -150 °C) och måste förbli frysta tills patienten är redo för behandling, för att säkerställa att viabla, levande, autologa celler administreras till patienten.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter upptining finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kryoförvaringspåse av etylen-vinylacetat med förseglad tillsatsslang och två tillgängliga portar, innehållande cirka 68 ml celldispersion.

En kryoförvaringspåse är individuellt förpackad i en transportkassett.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Bestrålning kan leda till att läkemedlet inaktiveras.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för destruktion av läkemedlet

YESCARTA innehåller genetiskt modifierade humana blodceller. Lokala riktlinjer bör följas för oanvänt läkemedel eller avfall. Allt material som har varit i kontakt med YESCARTA (fast och

flytande avfall) ska hanteras och destrueras som potentiellt smittsamt avfall i enlighet med lokala riktlinjer för biosäkerhet.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1299/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Kite Pharma, Inc.
2355 Utah Avenue
El Segundo
Kalifornien
CA 90245
USA

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning, samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Viktiga delar:

Tillgång till tocilizumab och kvalificering av kliniken

För att minimera riskerna som förknippas med behandlingen med YESCARTA, måste innehavaren av godkännandet för försäljning se till att sjukhus och deras associerade kliniker som dispenserar YESCARTA är specialkvalificerade i enlighet med det överenskomna kontrollistributionsprogrammet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste på plats säkerställa att det finns omedelbar tillgång till 4 doser av tocilizumab för varje patient, för hantering av CRS, innan patienter behandlas.

YESCARTA kommer endast att levereras till sjukhus och associerade kliniker som är kvalificerade och endast om den sjukvårdspersonal som är involverad i behandlingen av en patient har slutfört utbildningsprogrammet.

Tillgången till tocilizumab vid alla sjukhus och associerade kliniker måste säkerställas av innehavaren av godkännandet för försäljning tills en godkänd behandling för CRS är tillgänglig i EU.

Utbildningsprogram – Innan YESCARTA lanseras i vart och ett av medlemsländerna måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens om utbildningsmaterialets innehåll och format med den nationella läkemedelsmyndigheten.

Utbildningsprogram för hälso- och sjukvårdspersonal

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal i varje medlemsland där YESCARTA marknadsförs, som förväntas förskriva, dispensera och administrera YESCARTA, ska förse med ett vägledningsdokument för att:

- underlätta identifiering av CRS och allvarliga neurologiska biverkningar
- hantera CRS och allvarliga neurologiska biverkningar
- säkerställa adekvat monitorering av CRS och allvarliga neurologiska biverkningar
- underlätta tillhandahållande av all relevant information till patienter
- säkerställa att biverkningar rapporteras på ett adekvat och lämpligt sätt
- säkerställa att utförliga anvisningar om upptiningsproceduren tillhandahålls
- innan en patient behandlas, säkerställa att 4 doser tocilizumab för varje patient är tillgängliga på kliniken

Patientutbildningsprogram

Informera och förklara för patienter

- riskerna för CRS och allvarliga neurologiska biverkningar i samband med behandling med YESCARTA
- behovet av att omedelbart rapportera symtomen till deras behandlande läkare
- behovet av att vara kvar i omedelbar närhet till platsen där de fått YESCARTA i minst 4 veckor efter YESCARTA-infusion
- alltid ha patientkortet för nödsituationer med sig

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS): I syfte att bedöma säkerhetsprofilen inklusive långsiktig säkerhet för patienter med B-lymfocyt maligniteter behandlade med axikabtagenciloleucel efter marknadsföring, ska den sökande utföra och lämna in en studie baserad på ett register.	<ul style="list-style-type: none">•Uppdatera rapporter: Årliga säkerhets-rapporter och interim-rapporter vart 5:e år•Slutlig rapport av studieresultat: december 2038

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERBEHÅLLARE (KASSETT)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

YESCARTA, 0,4–2 x 10⁸ celler infusionsvätska, dispersion
axikabtagenciloleucel (CAR+ viabla T-celler)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Autologa T-celler som transducerats med retroviral vektor som kodar för en anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimär antigenreceptor (CAR) med en måldos på 2 x 10⁶ anti-CD19 CAR-positiva viabla T celler/kg.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Cryostor CS10, humant albumin, natriumklorid. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, dispersion

En steril infusionspåse.

Innehåll: cirka 68 ml celldispersion.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Får ej bestrålas.

Endast för intravenös användning.

Blanda försiktigt innehållet i påsen under upptiningen.

Filtrera inte.

STOPP bekräfta patientens ID-nummer före infusion.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för autolog användning.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara fryst i gasfas av flytande kväve ≥ -150 °C.
Får ej återfrysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade celler.
Oanvänt läkemedel måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för biosäkerhet.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1299/001

13. BATCHNUMMER, GIVAR- OCH PRODUKTKODER

Lot:
Kite patient-ID-nummer:
Ytterligare patient-ID-nummer:
Patientens namn:
Patientens födelsedatum:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INFUSIONSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

YESCARTA, 0,4–2 x 10⁶ celler infusionsvätska, dispersion
axikabtagenciloleucel (CAR+ viabla T-celler)
Endast för intravenös användning.

2. ADMINISTRERINGSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER, GIVAR- OCH PRODUKTKODER

Lot:
Kite patient-ID-nummer:
Ytterligare patient-ID-nummer:
Patientens namn:
Patientens födelsedatum:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER ENHET

En steril infusionspåse.
Innehåll: cirka 68 ml celldispersion.

6. ÖVRIGT

Endast för autolog användning.
Verifiera patientens ID-nummer.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

YESCARTA, 0,4–2 x 10⁸ celler infusionsvätska, dispersion axikabtagenciloleucel (CAR+ viabla T-celler)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel. Du kan behöva läsa den igen.
- Din läkare kommer att ge dig ett patientkort. Läs igenom det noga och följ anvisningarna på det.
- Visa alltid patientkortet för läkaren eller sjuksköterskan när du träffar dem eller om du besöker sjukhuset.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad YESCARTA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får YESCARTA
3. Hur YESCARTA ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur YESCARTA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad YESCARTA är och vad det används för

YESCARTA är en typ av läkemedel som kallas en "genetiskt modifierad cellbehandling".

YESCARTA tillverkas speciellt för dig, som en engångsbehandling med dina egna, modifierade vita blodkroppar. Det ges som dropp (infusion) i en ven (intravenöst).

Det används för att behandla aggressiva tillstånd hos vuxna med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt B-cellslymfom (PMBCL) som påverkar din lymfvävnad (del av immunförsvaret), vilket i sin tur påverkar en typ av vita blodkroppar som kallas B-lymfocyter, samt andra organ i kroppen. Alltför många av dessa onormala vita blodkroppar ansamlas i dina vävnader och orsakar de symtom som du eventuellt har. Det används för att behandla dessa tillstånd när andra tillgängliga läkemedel inte längre fungerar för dig.

2. Vad du behöver veta innan du får YESCARTA

Du ska inte få YESCARTA om du är allergisk mot något av innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om du tror att du kan vara allergisk, rådfråga din läkare.

Varningar och försiktighetsåtgärder

YESCARTA tillverkas av dina egna vita blodkroppar och ska endast ges till dig.

Innan du behandlas med YESCARTA måste du tala om för läkaren om du:

- har problem med nervsystemet (t.ex. krampanfall, stroke eller minnesförlust).
- har njurproblem.
- har lågt antal blodkroppar (blodkroppsräkning).

- har genomgått en stamcellstransplantation under de senaste 4 månaderna.
- har några problem med lungor, hjärta eller blodtryck (lågt eller förhöjt).
- har tecken eller symtom på transplantat-mot-värdsjukdom. Detta händer när transplanterade celler angriper din kropp, vilket orsakar symtom som utslag, illamående, kräkning, diarré och blodig avföring.
- noterar att symtomen på din cancer förvärras. Om du har lymfom kan detta inkludera feber, svaghetskänsla, nattsvevningar, plötslig viktnedgång.
- har en infektion. Infektionen kommer att behandlas innan du får YESCARTA-infusionen.
- har haft en infektion med hepatit B, hepatit C eller humant immunbristvirus (hiv).

Om något av ovanstående stämmer in på dig (eller om du är osäker), tala med din läkare innan du behandlas med YESCARTA.

Tester och kontroller

Innan du ges YESCARTA kommer din läkare att:

- kontrollera lungor, hjärta och blodtryck.
- leta efter tecken på infektion; en eventuell infektion kommer att behandlas innan du behandlas med YESCARTA.
- kontrollera din cancer för att se om den förvärrats.
- leta efter tecken på transplantat-mot-värdsjukdom vilket kan uppstå efter en transplantation.
- kontrollera ditt blod avseende urinsyra och hur många cancerceller det finns i ditt blod. Detta visar om det är sannolikt att du kommer att utveckla ett tillstånd som kallas tumörlyssyndrom. Du kan få läkemedel som bidrar till att förhindra detta tillstånd.
- kontrollera om du har hepatit B-, hepatit C- eller hiv-infektion.
- kontrollera om du fått en vaccination under de föregående 6 veckorna eller om det är planerat att du ska få en under de kommande månaderna.

Efter det att du har behandlats med YESCARTA

Tala omedelbart om för din läkare eller sjuksköterska om du har något av följande:

- Frossa, extrem trötthet, svaghet, yrsel, huvudvärk, hosta, andfåddhet eller hjärtklappning, som kan vara symtom på ett tillstånd som är känt som cytokinfrisättningsyndrom. Mät din temperatur två gånger om dagen i 3–4 veckor efter behandling med YESCARTA. Om din temperatur är förhöjd ska du genast uppsöka din läkare.
- Krampanfall, skakningar eller svårigheter att tala eller otydligt tal, medvetlöshet eller minskad medvetandenivå, förvirring och desorientering, försämrad balans eller koordination
- Feber, som kan vara ett symtom på en infektion.
- Extrem trötthet, svaghet och andfåddhet, som kan vara symtom på brist på röda blodkroppar.
- Blödning eller att du lättare får blåmärken, vilket kan vara symtom på låga nivåer av blodkroppar som kallas blodplättar.

Din läkare kommer regelbundet att kontrollera ditt blodkroppantal eftersom antalet blodkroppar och andra blodkomponenter kan minska.

Du ska inte donera blod, organ, vävnader eller celler för transplantation.

Om något av ovanstående stämmer in på dig (eller om du är osäker), ska du tala med din läkare eller sjuksköterska innan du behandlas med YESCARTA. Din läkare måste eventuellt ge dig särskild vård under din behandling med YESCARTA.

I vissa fall kanske det inte är möjligt att gå vidare med den planerade behandlingen med YESCARTA. Till exempel:

- Om infusion med YESCARTA fördröjs mer än 2 veckor efter att du har fått förberedande kemoterapi måste du eventuellt få mer förberedande kemoterapi.

Barn och ungdomar

YESCARTA bör inte användas av barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och YESCARTA

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Innan du får YESCARTA ska du berätta för din läkare eller sjuksköterska om du tar några läkemedel som försvagar immunsystemet, såsom kortison, eftersom dessa läkemedel kan störa effekten av YESCARTA.

I synnerhet får du inte ges vissa vacciner som kallas levande vacciner:

- under de 6 veckorna innan du ges den korta kuren med kemoterapi (kallas lymfocytreducerande kemoterapi) för att förbereda din kropp för YESCARTA-cellerna.
- under YESCARTA-behandling.
- efter behandling medan immunsystemet återhämtar sig.

Tala med din läkare om du måste vaccineras.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du ges detta läkemedel. Detta beror på att effekterna av YESCARTA hos gravida eller ammande kvinnor är okända, och det kan skada ditt ofödda barn eller ditt ammade barn.

- Om du är gravid eller tror att du kan vara gravid efter behandling med YESCARTA, tala omedelbart med din läkare.
- Du kommer att få göra ett graviditetstest innan behandlingen startar. YESCARTA får endast ges om resultatet visar att du inte är gravid.

Diskutera graviditet med din läkare om du har fått YESCARTA.

Körförmåga och användning av maskiner

Vissa personer kan känna sig trötta, yra eller ha skakningar efter att de fått YESCARTA. Om detta händer dig ska du inte köra bil eller använda tunga maskiner förrän minst 8 veckor efter infusionen, eller tills din läkare säger att du är helt återställd.

YESCARTA innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 300 mg natrium (huvudkomponenten i bordssalt) i varje infusion. Detta motsvarar 15 % av det rekommenderade maximala dagliga intaget av natrium för en vuxen.

3. Hur YESCARTA ges

YESCARTA ges alltid av hälso- och sjukvårdspersonal.

- Eftersom YESCARTA framställs från dina egna vita blodkroppar kommer dina blodkroppar att samlas in från dig för framställning av ditt läkemedel. Din läkare kommer att samla in en del av ditt blod via en kateter som placeras i en ven (en procedur som kallas leukoferes). En del av dina vita blodkroppar avskiljs från ditt blod och resten av blodet återförs till din ven. Detta kan ta 3 till 6 timmar och det kan behöva upprepas.
- Dina vita blodkroppar fryses in och skickas iväg för att tillverka YESCARTA. Det tar vanligtvis cirka 3 till 4 veckor att få din YESCARTA-behandling men tiden kan variera.

Läkemedel som ges innan YESCARTA-behandling

Under de 30 till 60 minuterna innan du ges YESCARTA kan du få andra läkemedel. Detta görs för att förhindra infusionsreaktioner och feber. Dessa andra läkemedel kan inkludera:

- Paracetamol.
- Ett antihistamin såsom difenhydramin.
- Innan du får YESCARTA, kommer du att få andra läkemedel såsom förberedande kemoterapi, vilket gör att dina modifierade vita blodkroppar i YESCARTA förökar sig i kroppen när du får läkemedlet.
- Din läkare eller sjuksköterska kommer att kontrollera noga att detta läkemedel är ditt.

Hur du ges YESCARTA

- YESCARTA är en engångsbehandling. Det kommer inte att ges till dig igen.
- Din läkare eller sjuksköterska kommer att ge dig en enda infusion av YESCARTA i en ven, under ca 30 minuter.
- YESCARTA är den genetiskt modifierade versionen av dina vita blodkroppar. Den hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar YESCARTA kommer därför att vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (använda handskar och skyddsglasögon) för att undvika potentiell överföring av smittsamma sjukdomar och följa lokala riktlinjer för biosäkerhet och rengöra eller kassera allt material som har varit i kontakt med YESCARTA.
- Du kan få YESCARTA-infusionen på en kvalificerad klinik, och skrivs ut först när din läkare anser att det är säkert för dig att gå hem.
- Din läkare kan ta blodprover för att kontrollera om du har biverkningar.

Efter det att du har fått YESCARTA

- Planera att stanna kvar i närheten av sjukhuset där du behandlades i minst 4 veckor efter det att du har behandlats med YESCARTA. Din läkare kommer att rekommendera att du återkommer till sjukhuset varje dag i minst 10 dagar och kommer att överväga om du måste stanna kvar på sjukhuset som inneliggande patient under de första 10 dagarna efter infusion. Detta görs för att läkaren ska kunna kontrollera om din behandling verkar och hjälpa dig om du får biverkningar.

Om du missar något besök ska du ringa din läkare eller den kvalificerade kliniken så snart som möjligt för att boka om ditt besök.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

YESCARTA kan orsaka biverkningar i immunsystemet, som kan vara allvarliga eller livshotande, och kan leda till dödsfall.

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska prövningar med YESCARTA.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 patienter):

- Feber, frossa, sänkt blodtryck, vilket kan orsaka symtom såsom yrsel, svindel, vätska i lungorna, som kan vara allvarligt och kan vara dödligt (alla dessa är symtom på ett tillstånd som kallas cytokinfrisättningsyndrom).
- Feber eller frossa.
- Minskat antal röda blodkroppar (celler som transporterar syre), vilket kan leda till att du känner dig mycket trött och energilös.
- Lågt blodtryck, yrsel.
- Illamående, förstoppning, diarré, magont eller kräkningar.
- Huvudvärk, minskad medvetandenivå, svårigheter att tala, upprördhet, skakningar.
- Minskat antal vita blodkroppar, som är viktiga för att bekämpa infektioner.
- Minskade nivåer av kalcium, natrium, fosfat eller kalium, vilket visar sig i blodprover.
- Förändringar i hjärtrytm eller hjärtslag.
- Ängslighet.

- Minskning av antalet blodkroppar som hjälper till att koagulera blodet (trombocytopeni).
- Infektioner i blodet som orsakas av bakterier, virus, svamp eller andra typer av infektioner.
- Andfäddhet, hosta.
- Låga nivåer av antikroppar som kallas immunglobuliner, vilket kan leda till infektioner.
- Högt blodtryck.
- Svullnad i benen, vätska runt lungorna (pleural effusion).
- Muskelsmärta, ryggvärk.
- Extrem trötthet.
- Uttorkning.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Svårt att förstå siffror, minnesförlust, krampanfall, förlust av kontroll av kroppsrörelser.
- Fel på njurarna som gör att vätska ansamlas i kroppen, vilket kan vara allvarligt eller livshotande.
- Vätska i lungorna.
- Lunginfektion.
- Plötsligt, oväntat hjärtstillestånd; detta är allvarligt och livshotande.
- Hjärtsvikt.
- Muskelspasmer.
- Läckage av vätska från blodkärlen in i omgivande vävnad. Detta kan leda till viktökning och svårigheter att andas.

Berätta omedelbart för din läkare om du får någon av de biverkningar som anges ovan. Försök inte att behandla dina symtom själv med andra läkemedel.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet som anges i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om detta läkemedels säkerhet.

5. Hur YESCARTA ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före det utgångsdatum som anges på behållarens etikett och infusionspåsen.

Förvaras i frys i gasfasen av flytande kväve ≤ -150 °C tills det tinas upp för användning.

Läkemedlet ska inte frysas igen.

Eftersom detta läkemedel kommer att ges av legitimerad hälso- och sjukvårdspersonal ansvarar de för korrekt kassering av produkten. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön. Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade humana blodkroppar. Lokala riktlinjer för biosäkerhet ska följas för oanvänt läkemedel och avfall.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad YESCARTA innehåller

Den aktiva substansen är axikabtagenciloleucel. Varje patientspecifik påse för engångsinfusion innehåller en dispersion av anti-CD19 CAR T-celler i cirka 68 ml för en måldos på 2×10^6 anti-CD19 CAR-positiva viabla T-celler/kg.

Övriga innehållsämnen är: Cryostor CS10, natriumklorid, humant albumin. Se avsnitt 2 ”YESCARTA innehåller natrium”.

Läkemedlets utseende och förpackning

YESCARTA är en klar till ogenomskinlig, vit till röd dispersion för infusion, och levereras i en infusionspåse individuellt förpackad i en metallkassett. En påse för engångsinfusion innehåller cirka 68 ml celldispersion.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Lonza Holland B.V.
Oxfordlaan 70
6229 EV Maastricht
Nederländerna

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta det lokala ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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 Ireland UC
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

Frankrike

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

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

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

Storbritannien

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

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: <http://www.ema.europa.eu>. Det finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Beredning av YESCARTA

- Man måste säkerställa att patientens identitet (ID) matchar patientens ID-nummer på YESCARTA-kassetten.
- YESCARTA-påsen får inte tas bort från kassetten om informationen på den patientspecifika etiketten inte överensstämmer med den avsedda patienten.
- När patient-ID-numret har bekräftats ska YESCARTA-påsen tas bort från kassetten.
- Man ska kontrollera att patientinformationen på kassetetiketten motsvarar den på påsetiketten.
- Produktpåsen ska inspekteras för eventuella skador eller sprickor före upptining. Om påsen har skador ska lokala riktlinjer följas (eller kontakta omedelbart Kite).
- Infusionspåsen ska placeras inuti en andra steril påse enligt lokala riktlinjer.
- YESCARTA ska tinas vid ca 37 °C, med hjälp av antingen ett vattenbad eller torr upptining tills det inte finns någon synlig is i infusionspåsen. Innehållet i påsen ska blandas försiktigt, för att lösa upp klumpar av cellulärt material. Om synliga cellklumpar är kvar fortsätter man att varsamt blanda innehållet i påsen. Små klumpar av cellulärt material ska kunna sönderdelas genom varsam manuell blandning. YESCARTA ska inte tvättas, centrifugeras, och/eller resuspenderas i nytt medium före infusion. Upptining bör ta ca 3 till 5 minuter.
- När YESCARTA har tinat är det stabilt i rumstemperatur (20 °C–25 °C) i upp till 3 timmar.

Ett inline-filter bör inte användas för administreringen av YESCARTA.

Allt material som har varit i kontakt med YESCARTA (fast och flytande avfall) ska hanteras och destrueras som potentiellt smittsamt avfall i enlighet med lokala biosäkerhetsriktlinjer. I enlighet med detta ska hälso- och sjukvårdspersonal använda lämpliga försiktighetsåtgärder (använda handskar och skyddsglasögon) vid hantering av leukoferesmaterial eller YESCARTA för att undvika potentiell överföring av smittsamma sjukdomar. Arbetsbänkar och material som potentiellt har varit i kontakt med YESCARTA måste dekontamineras med lämpligt desinfektionsmedel.

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade humana blodceller. Ej använt läkemedel och avfall bör kasseras enligt lokala krav för biosäkerhet.