

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Yescarta 0,4– 2×10^8 клетки инфузионна дисперсия.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Общо описание

Yescarta (аксикабтаген цилолевцел (axicabtagene ciloleucel)) е генетично модифициран автоложен, клетъчно-базиран продукт, съдържащ Т клетки, трансдуцирани *ex vivo* с използване на ретровирусен вектор, експресиращ анти-CD19 химерен антигенен рецептор (chimeric antigen receptor, CAR), състоящ се от миши анти-CD19 едноверижен вариабилен фрагмент (ScFv), свързан към CD28 костимулиращ домейн и CD3-зета сигнален домейн.

2.2 Качествен и количествен състав

Специфичният за всеки пациент инфузионен сак с Yescarta съдържа аксикабтаген цилолевцел в зависима от партидата концентрация на автоложни Т клетки, генетично модифицирани да експресират анти-CD19 химерен антигенен рецептор (CAR-положителни жизнеспособни Т клетки). Лекарственият продукт е опакован в един инфузионен сак, съдържащ инфузионна дисперсия за таргетна доза 2×10^6 анти-CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т клетки на kg телесно тегло (диапазон: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ клетки/kg) с максимум 2×10^8 анти-CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки, суспендирани в криоконсервиращ разтвор.

Всеки инфузионен сак съдържа приблизително 68 ml инфузионна дисперсия.

Помощни вещества с известно действие

Всеки сак с Yescarta съдържа 300 mg натрий и 3,4 ml диметилсулфоксид (DMSO). Yescarta може да съдържа остатъчни количества от гентамицин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионна дисперсия.

Бистра до непрозрачна, бяла до червена дисперсия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Yescarta е показан за лечение на възрастни пациенти с дифузен голям В-едроклетъчен лимфом (DLBCL) В-клетъчен лимфом (HGBL) от висока степен (грейд), който рецидивира рамките на 12 месеца от завършването или е рефрактерен към химиоимунна терапия.

Yescarta е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен (p/p) DLBCL и първичен медиастинален ~~голям~~ В-едроклетъчен лимфом (PMBCL) след две или повече линии на системна терапия.

Yescarta е показан за лечение на възрастни пациенти с p/p фоликуларен лимфом (FL) след три или повече линии на системна терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Yescarta трябва да се прилага в квалифицирано за това лечение лечебно заведение от лекар с опит в лечението на хематологични злокачествени заболявания и обучен за приложение на Yescarta и грижи за пациенти, лекувани с Yescarta. Преди инфузия трябва да е на разположение поне 1 доза тоцилизумаб в случай на синдром на освобождаване на цитокини (cytokine release syndrome, CRS) и оборудване за спешна помощ. Центърът за лечение трябва да разполага с достъп до допълнителна доза тоцилизумаб в рамките на 8 часа от всяка предходна доза. В изключителен случай, когато тоцилизумаб не е наличен поради недостиг, вписан в каталога за недостиг на лекарствени продукти на Европейската агенция по лекарствата, преди инфузията, трябва да бъдат налични подходящи алтернативни мерки вместо тоцилизумаб за лечение на CRS.

Дозировка

Yescarta е предназначен само за автоложна употреба (вж. точка 4.4).

Лечението се състои от единична доза за инфузия, съдържаща инфузионна дисперсия на CAR-положителни жизнеспособни Т клетки в един инфузионен сак. Таргетната доза е 2×10^6 CAR-положителни жизнеспособни Т клетки на kg телесно тегло (в рамките на диапазон от $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ клетки/kg) с максимум 2×10^8 CAR-положителни жизнеспособни Т клетки за пациенти с тегло 100 kg и повече.

Наличността на Yescarta трябва да бъде потвърдена преди започване на схемата на лечение за лимфоцитно изчерпване.

Предварително лечение (химиотерапия за лимфоцитно изчерпване)

- Трябва да се приложи схема на химиотерапия за лимфоцитно изчерпване, състояща се от циклофосфамид 500 mg/m^2 интравенозно и флударабин 30 mg/m^2 интравенозно преди инфузията на Yescarta. Препоръчителните дни са на 5-тия, 4-тия и 3-тия ден преди инфузията на Yescarta.

Премедикация

- Препоръчват се парацетамол 500 – 1000 mg, приложен перорално, и дифенхидрамин от 12,5 до 25 mg интравенозно или перорално (или еквивалент) приблизително 1 час преди инфузията на Yescarta.
- Профилактичната употреба на системни кортикостероиди не се препоръчва, тъй като може да повлияе активността на Yescarta.

Проследяване

- Пациентите трябва да са под наблюдение ежедневно в продължение на първите 10 дни след инфузията за признаци и симптоми на потенциален CRS, неврологични събития и други токсичности. Лекарите трябва да обмислят хоспитализация за първите 10 дни след инфузията или при първите признаци или симптоми на CRS и/или неврологични събития.
- След изтичане на първите 10 дни след инфузията пациентът трябва да е под наблюдение по преценка на лекаря.
- Пациентите трябва да бъдат инструктирани да останат в близост до квалифицирано за това лечение лечебно заведение за поне 4 седмици след инфузията.

Специални популации

Пациенти с инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV), вирус на хепатит В (HVB) и вирус на хепатит С (HVC)

Клиничният опит при пациенти с активна инфекция с HIV, HVB или HVC е ограничен.

Старческа възраст

Не се налага корекция на дозата при пациенти на възраст ≥ 65 години.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Yescarta при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Yescarta се прилага чрез интравенозна инфузия.

Yescarta не трябва да се облъчва. Не трябва да се използва филтър за левкоцитно изчерпване.

Преди приложение трябва да се потвърди, че идентичността на пациента съвпада с уникалната информация на пациента върху инфузионния сак и касетата на Yescarta.

Приложение

- Не трябва да се използва филтър за левкоцитно изчерпване.
- Преди инфузията и през периода на проследяване трябва да има на разположение тоцилизумаб и оборудване за оказване на спешна помощ. В изключителен случай, когато тоцилизумаб не е наличен поради недостиг, вписан в каталога за недостиг на лекарствени продукти на Европейската агенция по лекарствата, преди инфузията, трябва да бъдат налични подходящи алтернативни мерки вместо тоцилизумаб за лечение на CRS.
- Yescarta е предназначен само за автоложна употреба, трябва да се потвърди, че идентичността на пациента съответства на идентификаторите върху сака с Yescarta.
- След като системата бъде напълнена, трябва да се влее цялото съдържание на сака с Yescarta в рамките на 30 минути чрез гравитационно вливане или перисталтична помпа.

За подробни указания относно подготвянето, прилагането, случайната експозиция и изхвърлянето на Yescarta вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към гентамицин (възможни остатъчни следи).

Трябва да се вземат предвид противопоказанията за химиотерапия за лимфоцитно изчерпване.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

Трябва да се приложат изискванията за проследимост относно лекарствени продукти за модерна терапия на базата на клетки. За да се гарантира проследимостта на продукта, партидният номер и името на лекувания пациент трябва да се съхраняват за период от 30 години след датата на изтичане на срока на годност на продукта.

Автоложна употреба

Yescarta е предназначен само за автоложна употреба и при никакви обстоятелства не трябва да се прилага на други пациенти. Преди инфузията идентичността на пациента трябва да бъде проверена за съвпадане с идентификаторите на пациента върху етикета на инфузионния сак и касетата с Yescarta. Yescarta не трябва да се прилага, ако информацията върху специфичния за пациента етикет на инфузионния сак и касета не съвпада със самоличността на пациента.

Наблюдение след инфузията

Пациентите трябва да са под наблюдение ежедневно в продължение на първите 10 дни след инфузията за признаци и симптоми на потенциален CRS, неврологични събития и други токсичности. Лекарите трябва да обмислят хоспитализация за първите 10 дни след инфузията или при първите признаци/симптоми на CRS и/или неврологични събития. След изтичане на първите 10 дни след инфузията пациентът трябва да е под наблюдение по преценка на лекаря.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да останат в близост до квалифициран център за лечение поне 4 седмици след инфузията и незабавно да потърсят медицинска помощ при поява на признаци и симптоми на CRS или неврологични нежелани реакции. Трябва да се извършва проследяване на жизнените показатели и функциите на органите в зависимост от тежестта на реакцията.

Причини за отлагане на лечението

Поради рисковете, свързани с лечението с Yescarta, инфузията трябва да се отложи, ако пациентът има някое от следните състояния:

- Сериозни нежелани реакции, които не са отшумели (особено белодробни реакции, сърдечни реакции или хипотония), в това число от предишни химиотерапии.
- Активна неконтролирана инфекция.
- Активна реакция на присадката срещу приемателя (GVHD).

Серологично изследване

Трябва да се извърши скрининг за HBV, HCV и HIV преди вземане на клетки за производство на Yescarta (вж. точка 4.2).

Даряване на кръв, органи, тъкани и клетки

Пациентите, лекувани с Yescarta, не трябва да даряват кръв, органи, тъкани или клетки за трансплантация.

Съпътстващо заболяване

Пациенти с активно заболяване на ЦНС или намалена бъбречна, чернодробна, белодробна или сърдечна функция вероятно са по-податливи на последствията от нежеланите реакции, описани по-долу, и изискват специално внимание.

Първичен лимфом на централната нервна система (ЦНС)

Липсва опит за употребата на Yescarta при пациенти с първичен лимфом на ЦНС. Поради това съотношението риск/полза на Yescarta не е установено в тази популация.

Синдром на освобождаване на цитокини

При почти всички пациенти възниква някаква степен на CRS. Тежък CRS, включително животозастрашаващи и летални реакции, възникват много често при Yescarta, като периодът до

появата е от 1 до 12 дни в ZUMA-1 и ZUMA-7 и от 1 до 11 дни в ZUMA-5 (вж. точка 4.8). CRS трябва да се лекува по преценка на лекаря въз основа на клиничните прояви на пациента и в съответствие с алгоритъма за лечение на CRS, предоставен в таблица 1. Прилагана е терапия, базирана на инхибитор на интерлевкин-6 (IL-6) рецептор, като тоцилизумаб, за умерен или тежък CRS, свързан с Yescarta.

Трябва да има поне 1 доза тоцилизумаб на пациент в центъра и налична за приложение преди инфузията на Yescarta. Центърът за лечение трябва да разполага с достъп до допълнителна доза тоцилизумаб в рамките на 8 часа от всяка предходна доза. В изключителен случай, когато тоцилизумаб не е наличен поради недостиг, вписан в каталога за недостиг на лекарствени продукти на Европейската агенция по лекарствата, лечебният център трябва да разполага с достъп до подходящи алтернативни мерки вместо тоцилизумаб за лечение на CRS.

Пациентите трябва да се наблюдават ежедневно за признаци и симптоми на CRS за поне 10 дни след инфузията в квалифицираното лечебно заведение. След изтичане на първите 10 дни след инфузията пациентът трябва да се наблюдава по преценка на лекаря.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да останат в близост до квалифицирано лечебно заведение в продължение на поне 4 седмици след инфузията и да потърсят незабавно медицинска помощ, ако се появят признаци или симптоми на CRS. Разработени са алгоритми на лечение за облекчаване на някои от симптомите на CRS при пациентите, получили Yescarta. Те включват употребата на тоцилизумаб или тоцилизумаб и кортикостероиди за умерен, тежък или животозастрашаващ CRS, както е обобщено в таблица 1. Пациентите, които изпитват CRS степен 2 или по-висока (напр. хипотония, нереагираща на течности, или хипоксия, изискваща допълнително насищане с кислород), трябва да се наблюдават чрез непрекъснатата сърдечна телеметрия и пулсова оксиметрия. За пациентите, които изпитват тежък CRS, обмислете извършване на ехокардиограма за оценка на сърдечната функция. При тежък или животозастрашаващ CRS обмислете поддържаща терапия с интензивни грижи.

Yescarta не трябва да се прилага на пациенти с активни инфекции или възпалително заболяване до отшумяване на тези състояния.

Известно е, че CRS се свързва с крайна органна дисфункция (напр. чернодробна, бъбречна, сърдечна и белодробна). В допълнение на това може да се получи влошаване на подлежащи органни патологии в условията на CRS. Пациентите със значителна от медицинска гледна точка сърдечна дисфункция трябва да се лекуват чрез стандартите за критични грижи и трябва да се обмисли предприемането на мерки от рода на ехокардиография.

За диагнозата на CRS се изисква изключване на алтернативни причини за системен възпалителен отговор, включително инфекция. В случай на фебрилна неутропения трябва да се вземе предвид инфекция и да се приложи лечение с широкоспектърни антибиотици, течности и други поддържащи грижи според медицинските показания.

Трябва да се обмисли оценка за хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)/синдром на активиране на макрофагите (macrophage activation syndrome, MAS) при пациентите с тежък или неотговарящ на лечение CRS.

Yescarta продължава да се увеличава и персистира след приложение на тоцилизумаб и кортикостероиди. Антагонисти на тумор-некротизиращия фактор (TNF) не се препоръчват за лечение на свързан с Yescarta CRS.

Таблица 1: Определяне на степента на CRS и указания за лечение

| Степен на CRS ^a | Тоцилизумаб | Кортикостероиди |
|--|---|---|
| Степен 1 Симптомите налагат само симптоматично лечение (напр. треска, гадене, умора, главоболие, миалгия, отпадналост). | Ако няма подобрение след 24 часа, приложете мерки като за Степен 2 | N/A |
| Степен 2 Симптомите налагат и се получава отговор към умерена интервенция. Необходимост от кислород под 40% FiO ₂ или хипотония, отговаряща на течности или ниски дози на един вазопресор, или органна токсичност Степен 2 ^б . | Приложете тоцилизумаб ^в 8 mg/kg интравенозно в продължение на 1 час (без да се превишават 800 mg). Повтаряйте тоцилизумаб на всеки 8 часа според необходимостта, ако не се получава отговор към интравенозните течности или увеличения на допълнителен кислород. Ограничете до най-много 3 дози в рамките на 24-часов период; максимално общо 4 дози, ако няма клинично подобрение на признаците и симптомите на CRS или при липса на отговор към втора или последващи дози тоцилизумаб, обмислете алтернативни мерки за лечение на CRS. | Приложете лечение като при Степен 3, ако няма подобрение в рамките на 24 часа след започване на тоцилизумаб. |
| Степен 3 Симптомите налагат и се получава отговор към агресивна интервенция. Необходимост от кислород, по-висока или равна на 40% FiO ₂ , или хипотония, изискваща висока доза или множество вазопресори, или органна токсичност Степен 3 или трансаминит Степен 4. | Както при Степен 2 | Приложете метилпреднизолон 1 mg/kg интравенозно два пъти дневно или еквивалентен дексаметазон (напр. 10 mg интравенозно на всеки 6 часа). Продължете прилагането на кортикостероиди, докато събитието достигне Степен 1 или по-ниска, след това намалете постепенно. Ако няма подобрение, приложете мерки като за Степен 4 (по-долу). |
| Степен 4 Животозастрашаващи симптоми Необходимост от вентилаторна поддръжка или непрекъснатата веновенозна хемодиализа или органна токсичност Степен 4 (с изключение на трансаминит). | Както при Степен 2 | Приложете метилпреднизолон 1000 mg интравенозно на ден в продължение на 3 дни; при подобрение приложете лечение, както по-горе. Обмислете алтернативни имunosупресори, ако няма подобрение или състоянието се влоши. |

N/A = не е налично/неприложимо

a. Lee et al 2014.

б. Вижте таблица 2 за лечение на неврологични нежелани реакции.

в. За подробности вижте кратката характеристика на продукта за тоцилизумаб.

Неврологични нежелани реакции

Много често възникват тежки неврологични нежелани реакции, известни също като синдром на невротоксичност, свързан с имунни ефекторни клетки (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS), при пациентите, лекувани с Yescarta, като те може да са животозастрашаващи или фатални (вж. точка 4.8). Пациентите с анамнеза на нарушения на ЦНС, като гърчове или мозъчно-съдова исхемия, може да са с повишен риск. Фатални и

сериозни случаи на церебрален оток се съобщават при пациентите, лекувани с Yescarta. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на неврологични нежелани реакции (таблица 2). Пациентите трябва да се наблюдават ежедневно поне в продължение на поне 10 дни в квалифицираното клинично заведение след инфузията за признаци и симптоми на неврологична токсичност/ICANS. След изтичане на първите 10 дни след инфузията пациентът трябва да се наблюдава по преценка на лекаря. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да останат в близост до квалифицирано лечебно заведение в продължение на поне 4 седмици след инфузията и да потърсят незабавно медицинска помощ, ако се появят признаци или симптоми на неврологична токсичност/ICANS. Трябва да се извърши проследяване на жизнените показатели и функциите на органите в зависимост от тежестта на реакцията.

Пациентите, които изпитват неврологични токсичности от Степен 2 или по-висока/ICANS, трябва да се наблюдават чрез непрекъсната сърдечна телеметрия и пулсова оксиметрия. При тежки или животозастрашаващи неврологични токсичности трябва да се осигури поддържаща терапия с интензивни грижи. При нежелани реакции от Степен 2 или по-висока трябва да се обмислят, в зависимост от клиничните показания, неседативни, противогърчови средства за профилактика на гърчове. Разработени са алгоритми на лечение за облекчаване на неврологичните нежелани реакции, възникнали при пациентите, лекувани с Yescarta. Те включват употребата на тоцилизумаб (при едновременна проява с CRS) и/или кортикостероиди за умерени, тежки или животозастрашаващи неврологични нежелани реакции, както е обобщено в таблица 2.

Таблица 2: Определяне на степента на неврологични нежелани реакции/ICANS и указания за лечение

| Оценка на степените | Едновременен CRS | Без едновременен CRS |
|---------------------|--|---|
| Степен 2 | Приложете тоцилизумаб съгласно таблица 1 за лечение на CRS Степен 2. Ако не се получи подобрение в рамките на 24 часа след започване на тоцилизумаб, приложете дексаметазон 10 mg интравенозно на всеки 6 часа, ако вече не се прилагат други кортикостероиди. Продължете употребата на дексаметазон, докато събитието достигне Степен 1 или по-ниска, след това намалете постепенно. | Приложете дексаметазон 10 mg интравенозно на всеки 6 часа. Продължете употребата на дексаметазон, докато събитието достигне Степен 1 или по-ниска, след това намалете постепенно. |
| | Обмислете използването на неседативни противогърчови средства (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове. | |
| Степен 3 | Приложете тоцилизумаб съгласно таблица 1 за лечение на CRS Степен 2. В допълнение на това приложете дексаметазон 10 mg интравенозно с първата доза тоцилизумаб и повтаряйте дозата на всеки 6 часа. Продължете употребата на дексаметазон, докато събитието достигне Степен 1 или по-ниска, след това намалете постепенно. | Приложете дексаметазон 10 mg интравенозно на всеки 6 часа. Продължете употребата на дексаметазон, докато събитието достигне Степен 1 или по-ниска, след това намалете постепенно. |
| | Обмислете използването на неседативни противогърчови средства (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове. | |
| Степен 4 | Приложете тоцилизумаб съгласно таблица 1 за лечение на CRS Степен 2. Приложете метилпреднизолон 1000 mg интравенозно на ден с първата доза тоцилизумаб и продължете метилпреднизолон 1000 mg интравенозно на ден за още 2 дни; при подобрение приложете лечение, както по-горе. Ако няма подобрение, обмислете приложение на 1 000 mg метилпреднизолон интравенозно 3 пъти дневно или алтернативна терапия. ^a | Приложете метилпреднизолон 1000 mg интравенозно на ден в продължение на 3 дни; при подобрение приложете лечение, както по-горе. Ако няма подобрение, обмислете приложение на 1 000 mg метилпреднизолон интравенозно 3 пъти дневно или алтернативна терапия. ^a |

| Оценка на степените | Едновременен CRS | Без едновременен CRS |
|---------------------|---|----------------------|
| | Обмислете използването на неседативни противогърчови средства (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове. | |

а. Алтернативната терапия включва (но не е ограничена до): анакинра, ситруксимаб, руксолитиниб, циклофосфамид, IVIG и ATG.

Инфекции и фебрилна неутропения

Много често възникват сериозни инфекции при Yescarta (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на инфекция преди, по време и след инфузията на Yescarta и да се лекуват според необходимостта. Трябва да се приложат профилактични антимикробни средства в съответствие със стандартните насоки на здравното заведение.

Фебрилна неутропения възниква при пациенти след инфузия на Yescarta (вж. точка 4.8) и може да се появи едновременно с CRS. В случай на фебрилна неутропения трябва да се вземе предвид инфекция и да се приложи лечение с широкоспектрни антибиотици, течности и други поддържащи грижи според медицинските показания.

Реактивация на HBV

При пациентите, лекувани с лекарства, насочени срещу В клетките, може да се получи реактивация на HBV, която в някои случаи води до фулминантен хепатит, чернодробна недостатъчност и смърт. Трябва да се извърши скрининг за HBV, HCV и HIV преди вземане на клетки за производство на Yescarta.

Продължителни цитопении

При пациентите може да се проявят цитопении за няколко седмици след химиотерапия за лимфоцитно изчерпване и инфузията на Yescarta. След инфузия на Yescarta много често възникват продължителни цитопении Степен 3 или по-висока и включват тромбоцитопения, неутропения и анемия. Трябва да се извършва проследяване на броя на кръвните клетки след лечение с Yescarta.

Хипогамаглобулинемия

В-клетъчна аплазия, водеща до хипогамаглобулинемия, може да се прояви при пациентите, получаващи лечение с Yescarta. Хипогамаглобулинемия възниква много често при пациенти, лекувани с Yescarta. Нивата на имуноглобулин след лечение с Yescarta трябва да се проследяват и контролират чрез използване на предпазни мерки срещу инфекция, антибиотична профилактика и имуноглобулинова заместителна терапия.

Реакции на свръхчувствителност

Възможна е поява на алергични реакции при инфузия на Yescarta. Сериозните реакции на свръхчувствителност, в това число анафилаксия, могат да се дължат DMSO или остатъчния гентамицин в Yescarta.

Вторични злокачествени образувания

Пациентите, лекувани с Yescarta, може да развият вторични злокачествени образувания. Пациентите трябва да бъдат под наблюдение за злокачествени образувания до края на живота. В случай на поява на вторично злокачествено образувание трябва да се свържете с фирмата, за да получите инструкциите за вземане на проби от пациента за анализ.

Тумор лизис синдром (TLS)

TLS, който може да е тежък, възниква от време на време. За да се сведе до минимум рискът от TLS, пациентите с повишени нива на пикочна киселина или висока туморна обремененост трябва да получават алопуринол или алтернативна профилактика преди инфузия на Yescarta. Признаците и симптомите на TLS трябва да се проследяват и събитията да се лекуват според стандартните указания.

CD19-отрицателно заболяване

Има ограничен опит с Yescarta при пациенти, изложени на предходна терапия, насочена към CD19. Yescarta не се препоръчва, ако пациентът има рецидив на CD19-негативно заболяване след предходна анти-CD19 терапия.

Налични са ограничени данни за CD19-отрицателни пациенти, лекувани с Yescarta, и е възможно CD19-отрицателните пациенти да имат по-малко полза в сравнение с CD19-положителните пациенти. При пациентите с CD19-отрицателен статус, чрез имунохистохимично изследване, е възможна все пак да експресия на CD19 и е доказано, че имат полза от лечението с Yescarta. Трябва да се вземат предвид потенциалните рискове и ползи, свързани с лечението с Yescarta на CD19-отрицателни пациенти.

Дългосрочно проследяване

Очаква се пациентите да бъдат включени в регистър и да се проследяват в регистъра с цел по-добро разбиране на дългосрочната безопасност и ефикасност на Yescarta.

Помощни вещества (натрий)

Този лекарствен продукт съдържа 300 mg натрий на инфузионен сак, еквивалентен на 15% от препоръчителния максимален дневен прием 2 g натрий на СЗО за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с Yescarta.

Живи ваксини

Безопасността на имунизацията с живи вирусни ваксини по време на или след лечение с Yescarta не е проучена. Като предпазна мярка, ваксинацията с живи вирусни ваксини не се препоръчва за поне 6 седмици преди започване на химиотерапия за лимфоцитно изчерпване, по време на лечението с Yescarta и до имунното възстановяване след лечение с Yescarta.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция

Статусът по отношение на бременност трябва да бъде потвърден при жените с детероден потенциал преди започване на лечението с Yescarta.

Вижте информацията за предписване на химиотерапия за химиотерапия за лимфоцитно изчерпване за информацията относно нуждата от ефективна контрацепция при пациенти, които получават химиотерапия за лимфоцитно изчерпване.

Няма достатъчно данни за експозиция за предоставяне на препоръка относно продължителността на контрацепция след лечение с Yescarta.

Бременност

Липсват данни за употребата на Yescarta при бременни жени. Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност при животни с Yescarta за оценка дали той може да причини фетално увреждане, когато се прилага на бременна жена (вж. точка 5.3).

Не е известно дали Yescarta има потенциала да се предава на плода. Въз основа на механизма на действие, ако трансдуцирани клетки преминат през плацентата, те може да предизвикат токсичност за плода, включително В-клетъчна лимфоцитопения. Следователно Yescarta не се препоръчва при жени, които са бременни, или жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция. Бременните жени трябва да бъдат посъветвани относно потенциалните рискове за плода. Бременност след терапия с Yescarta трябва да се обсъди с лекуващия лекар.

Трябва да се обмисли оценка на нивата на имуноглобулин и В-клетките при новородените, ако майките са лекувани с Yescarta

Кърмене

Не е известно дали Yescarta се екскретира в кърмата или преминава в кърмачето. Кърмачките трябва да бъдат посъветвани относно потенциалния риск за кърмачето.

Фертилитет

Липсват клинични данни за ефекта на Yescarta по отношение на фертилитета. Ефектите върху фертилитета при мъже и жени не са оценени в проучвания при животни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Yescarta повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Поради потенциала за неврологични събития, включително промяна на психичния статус или припадъци, пациентите трябва да се въздържат от шофиране или работа с тежки или потенциално опасни машини в продължение на поне 8 седмици след инфузията или до отшумяване на неврологичните нежелани реакции.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Данните за безопасност, описани в тази точка, са от общо 397 възрастни пациенти, лекувани с Yescarta в три многоцентрови, основни клинични проучвания (ZUMA-1, ZUMA-5 и ZUMA-7) и постмаркетинговия опит. Нежеланите реакции са нежелани събития от основни клинични проучвания и постмаркетинговия опит и с оглед на направена медицинска оценка са обосновано приписани на аксикабтаген цилолевцел.

Рецидивиращ или рефрактерен DLBCL, PMBCL и DLBCL, произлизащ от фоликулярен лимфом след две или повече линии на системна терапия

Данните за безопасност от ZUMA-1 отразяват експозиция на Yescarta в ZUMA-1, фаза 1/2 проучване, в което 108 пациенти получават CAR-положителни Т клетки въз основа на препоръчителна доза, която се базира на теглото. Описаните данни са от анализ на 54-месечно проследяване, при което медианата на действителната продължителност на проследяване е 23,5 месеца (диапазон от 0,3 до 68,2 месеца).

Най-значимите и често получаващи се нежелани реакции са CRS (93%), енцефалопатия (60%) и инфекции (40%).

Сериозни нежелани реакции възникват при 51% от пациентите. Най-честите ($\geq 5\%$) сериозни нежелани реакции включват енцефалопатия (22%), инфекции от неуточен патоген (15%),

бактериални инфекции (6%), вирусни инфекции (6%), фебрилна неутропения (5%) и повишена температура (5%)

Най-честите ($\geq 5\%$) нехематологични нежелани реакции Степен 3 или по-висока включват енцефалопатия (31%), инфекции от неуточнен патоген (19%), CRS (11%), бактериална инфекция (9%), делириум (6%), хипертония (6%), хипотония (6%), повишени трансаминази (6%), и вирусна инфекция (6%). Най-честите степен 3 или по-висока хематологични нежелани реакции включват лимфопения (99%), левкопения (96%), неутропения (94%), анемия (65%), и тромбоцитопения (56%).

DLBCL и HGBL, които са рецидивирали в рамките на 12 месеца от завършване на или са рефрактерни към химиотерапия от първа линия

Данните за безопасност от ZUMA-7 отразяват експозицията на Yescarta в проучване фаза 3, в което 170 пациенти с получават CAR-положителни Т клетки въз основа на препоръчителната доза, базирана на теглото. Описаните данни са от анализ, при който медианата на действителната продължителност на проследяване е 23,2 месеца (диапазон: 1,5 до 41,3 месеца).

Най-сериозните и често получаващи се нежелани реакции са CRS (92%), енцефалопатия (49%) и инфекции (45%).

Сериозни нежелани реакции възникват при 54% от пациентите. Най-честите ($\geq 5\%$) сериозни нежелани реакции включват CRS (17%), енцефалопатия (16%), инфекции от неуточнени патогени (8%), висока температура (6%) и вирусна инфекция (5%).

Най-честите ($\geq 5\%$) нехематологични нежелани реакции степен 3 или по-висока включват енцефалопатия (19%), инфекции от неуточнен патоген (8%), CRS (6%) и бактериална инфекция (5%). Най-честите степен 3 или по-висока хематологични нежелани реакции включват лимфопения (99%), левкопения (95%), неутропения (94%), анемия (41%), и тромбоцитопения (26%).

Фоликуларен лимфом след три или повече линии на системна терапия

Данните за безопасност от ZUMA-5 отразяват експозицията на Yescarta в проучване фаза 2, в което 119 пациенти с рецидивираш/рефрактерен FL получават CAR-положителни Т клетки въз основа на препоръчителна доза, базирана на теглото. Описаните данни са от анализ на 24-месечно проследяване, при което медианата на действителното проследяване е 25,9 месеца (диапазон от 0,3 до 44,3 месеца).

Най-значимите и често получаващи се нежелани реакции са CRS (77%), инфекции (59%) и енцефалопатия (47%).

Сериозни нежелани реакции възникват при 45% от пациентите. Най-честите ($\geq 5\%$) сериозни нежелани реакции включват енцефалопатия (16%), инфекции от неуточнен патоген (12%), CRS (12%) и бактериална инфекция (5%).

Най-честите ($\geq 5\%$) нехематологични нежелани реакции степен 3 или по-висока включват енцефалопатия (14%), инфекции от неуточнен патоген (11%), CRS (6%) и бактериална инфекция (5%). Най-честите хематологични нежелани реакции степен 3 или по-висока включват лимфопения (99%), левкопения (94%), неутропения (92%), тромбоцитопения (34%) и анемия (33%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Съобщените нежелани реакции, описани в тази точка, са идентифицирани при пациенти с експозиция на Yescarta в ZUMA-1 (n = 108), ZUMA-5 (n = 119), ZUMA-7 (n = 170) и от постмаркетингови съобщения. Тези реакции са представени по системно-органен клас и честота. Честотите им се определят, както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$). При всяко групиране в зависимост от честотата

нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3: Нежелани лекарствени реакции, идентифицирани при Yescarta*

| Системо-органен клас (СОК) | Честота | Нежелани реакции |
|---|-------------|--|
| Инфекции и инфестации | | |
| | Много чести | Инфекции от неуточнени патогени Вирусна инфекция Бактериална инфекция |
| | Чести | Гъбична инфекция |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | |
| | Много чести | Фебрилна неутропения [#] Неутропения [#] Лимфопения [#] Левкопения [#] Анемия [#] Тромбоцитопения [#] |
| | Чести | Коагулопатия ^a |
| Нарушения на имунната система | | |
| | Много чести | Синдром на освобождаване на цитокини Понижаване на имуноглобулините ^b |
| | Чести | Свръхчувствителност |
| | Нечести | Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза ^{**} |
| Нарушения на метаболизма и храненето | | |
| | Много чести | Хипонатриемия [#] Хипофосфатемия [#] Хиперурикемия ^{#####} Хипергликемия Намален апетит ^b |
| | Чести | Хипокалиемия [#] Хипокалциемия [#] Хипоалбуминемия [#] Дехидратация ^{тп} Намаляване на телесното тегло |
| Психични нарушения | | |
| | Много чести | Делириум ^л Безсъние |
| | Чести | Тревожност Афективно разстройство ^c |
| Нарушения на нервната система | | |
| | Много чести | Енцефалопатия ^ж Тремор ^з Главоболие ^и Замаяност ^и |
| | Чести | Атаксия ^к Гърчове, включително епилептичен статус Хемипареза Лицева парализа ^л Периферна неутропения ^м Миоклонус |
| | Нечести | Квадриплегия Оток на гръбначния мозък Миелит Дискалкулия |
| Сърдечни нарушения | | |
| | Много чести | Тахикардия ^и Аритмия ^o |
| | Чести | Сърдечен арест Сърдечна недостатъчност ^p |

| Системо-органен клас (СОК) | Честота | Нежелани реакции |
|---|-------------|---|
| Съдови нарушения | | |
| | Много чести | Хипотония ^с Хипертония |
| | Чести | Тромбоза ^т |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | | |
| | Много чести | Кашлица ^у |
| | Чести | Дихателна недостатъчност Хипоксия ^ф Плеврален излив Белодробен оток Диспнея ^х Възпаление на носа ^{дд} |
| Стомашно-чревни нарушения | | |
| | Много чести | Повръщане Диария ^ч Запек Коремна болка ^ш Гадене |
| | Чести | Дисфагия ^{***} Сухота в устата ^ш |
| Хепатобилиарни нарушения | | |
| | Много чести | Повишени трансаминази ^{аа} |
| | Чести | Хипербилирубинемия ^{бб} |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | | |
| | Чести | Обрив ^{бв} |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | | |
| | Много чести | Моторна дисфункция ^{гг} Мускулно-скелетна болка ^{дд} |
| | Нечести | Рабдомиолиза |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | |
| | Чести | Бъбречно нарушение ^{сс} |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | | |
| | Много чести | Повишена температура ^{жж} Оток ^{зз} Умора ^{ии} Втрисане |
| | Чести | Болка |
| | Нечести | Синдром на мултиорганна дисфункция |
| Нарушения на очите | | |
| | Чести | Зрително нарушение ^{йй} |

* Нежеланите лекарствени реакции са идентифицирани от сборен анализ на 397 възрастни пациенти, лекувани с Yescarta в ZUMA-1, ZUMA-5 и ZUMA-7 и от постмаркетинговият опит.

** Съобщава се за хемофагоцитна лимфохистиоцитоза в условията на CRS.

*** Хиперурикемия е идентифицирана от сборен анализ на 227 възрастни пациенти, лекувани с Yescarta в ZUMA-1 и ZUMA-5.

**** Дисфагия се съобщава в условията на неврологична токсичност и енцефалопатия.

Честотата е базирана на лабораторен параметър степен 3 или по-висока.

- Коагулопатия включва коагулопатия, понижен фибриноген в кръвта, повишен фибриноген в кръвта, дисеминирана интраваскуларна коагулация, хипофибриногенемия, повишено международно нормализирано съотношение, повишено ниво на протромбин, удължено протромбиново време
- Понижени имуноглобулини включва понижен имуноглобулин G в кръвта, хипогамаглобулинемия
- Намален апетит включва намален апетит, хипофагия
- Дехидратация включва дехидратация, хиповолемия
- Делириум включва делириум, агитация, делюзия, дезориентация, халюцинации, неспокойство
- Афективно нарушение включва импулсивно поведение, променено настроение, депресия, паническа атака
- Енцефалопатия включва енцефалопатия, аграфия, променено ниво на съзнание, амнезия, афазия, афония, апраксия, когнитивно нарушение, състояние на обърканост, потиснато ниво на съзнание, нарушение на вниманието, дизартрия, дисграфия, дискинезия, диспраксия, хиперсомния, синдром на невротоксичност, свързан с имунни ефекторни клетки, летаргия, левкоенцефалопатия, загуба на съзнание, нарушение на паметта, психично

- разстройство, промени на психичния статус, метаболитна енцефалопатия, невротоксичност, забавен говор, сомнолентност, нарушение на говора, ступор, токсична енцефалопатия
- з. Тремор включва тремор, дистоничен тремор на главата
 - и. Главоболие включва главоболие, дискомфорт в главата, тензионно главоболие
 - й. Замайност включва замайност, постурална замайност, пресинкоп, синкоп, вертиго
 - к. Атаксия включва атаксия, нарушение на равновесието, нарушена походка
 - л. Лицева парализа включва лицева парализа, лицева пареза
 - м. Периферна невропатия включва периферна невропатия, алодиния, цервикална радикулопатия, хиперестезия, хипостезия, лумбална радикулопатия, парестезия, паросмия, периферна сензорна невропатия, паралич на перонеалния нерв
 - н. Тахикардия включва тахикардия, синдром на постурална ортостатична тахикардия, синусова тахикардия
 - о. Аритмия включва аритмия, атриална фибрилация, предсърдно трептене, атриовентрикуларен блок, брадикардия, десен бедрен блок, удължен QT на електрокардиограма, екстрасистоли, повишена сърдечна честота, неравномерна сърдечна честота, синусова брадикардия, суправентрикуларна тахикардия, вентрикуларна аритмия, вентрикуларни екстрасистоли, вентрикуларна тахикардия
 - п. Сърдечна недостатъчност включва сърдечна недостатъчност, остра левостранна вентрикуларна недостатъчност, понижена фракция на изтласкване, стрес кардиомиопатия
 - р. Хипотония включва хипотония, синдром на нарушена капилярна пропускливост, диастолна хипотония, хипоперфузия, ортостатична хипотония
 - с. Тромбоза включва тромбоза, тромбоза на аксиларната вена, тромбоза на брахиоцефалната вена, дълбока венозна тромбоза, запушване на устройството, емболизъм, тромбоза на югуларната вена, периферен емболизъм, периферна исхемия, белодробен емболизъм, тромбоза на чернодробната вена, тромбоза в устройството
 - т. Кашлица включва кашлица, продуктивна кашлица, кашличен синдром на горните дихателни пътища
 - у. Дихателна недостатъчност включва дихателна недостатъчност, остра дихателна недостатъчност
 - ф. Хипоксия включва хипоксия, намалена кислородна сатурация
 - х. Диспнея включва диспнея, диспнея при усилие
 - ц. Възпаление на носа включва алергичен ринит, ринорея
 - ч. Диария включва диария, колит, ентерит
 - ш. Коремна болка включва коремна болка, коремен дискомфорт, болка в долната част на корема, болка в горната част на корема, коремна болезненост, диспепсия, епигастрален дискомфорт
 - щ. Сухота в устата включва сухота в устата, сухи устни
 - аа. Повишени трансаминази включва повишени трансаминази, повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишени чернодробни ензими., хипертрансaminaземия
 - бб. Хипербилирубинемия включва хипербилирубинемия, повишен кръвен билирубин
 - вв. Обрив включва обрив, обрив на мястото на приложение, дерматит, алергичен дерматит, булозен дерматит, еритем, пруритус, еритематозен обрив, макуларен обрив, макуло-папулозен обрив, сърбящ обрив, пустилозен обрив, уртикария
 - гг. Моторна дисфункция включва моторна дисфункция, неволеви мускулни съкращения, мускулна ригидност, мускулни спазми, мускулна спастичност, мускулно налягане, стягане на мускулите, мускулно потръпване, мускулна слабост
 - дд. Мускулно-скелетна болка включва мускулно-скелетна болка, артралгия, артрит, болка в гърба, костна болка, болка в хълбока, болка в слабините, мускулно-скелетна болка в гърдния кош, миалгия, болка във врата, остеоартрит, болка в крайниците
 - ее. Бъбречно нарушение включва остро бъбречно увреждане, повишен креатинин в кръвта, бъбречна недостатъчност
 - жж. Повишена температура включва хипертермия, пирексия
 - зз. Оток включва оток, оток на лицето, генерализиран оток, локализиран оток, генитален оток, периферен оток, периферно подуване, подуване
 - ии. Умора включва умора, астения, намалена активност, неразположение
 - йй. Зрително нарушение включва зрително нарушение, хемиянопия, замъглено зрение, намалена зрителна острота

Описание на избрани нежелани реакции

Синдром на освобождаване на цитокини

В ZUMA-1 и ZUMA-7, CRS възниква при 92% от пациентите. Осем процента (8%) от пациентите получават Степен 3 или по-висок (тежък, животозастрашаващ и летален) CRS. Медианата на времето до появата е 3 дни (диапазон от 1 до 12 дни), а медианата на продължителността е 7 дни (диапазон от 2 до 58 дни). Деветдесет и девет процента (99%) от пациентите се възстановяват от CRS. Не се съобщава за CRS от пациенти, лекувани със стандартни грижи (CG) в ZUMA-7.

В ZUMA-5, CRS възниква при 77% от пациентите. Шест процента (6%) от пациентите получават степен 3 или по-висока (тежък, животозастрашаващ или летален) CRS. Медианата на времето до поява е 4 дни (диапазон: 1 до 11 дни) и медианата на продължителността е 6 дни (диапазон: 1 до 27 дни). Деветдесет и девет процента (99%) от пациентите се възстановяват от CRS.

Най-честите нежелани реакции ($\geq 20\%$), които може да са свързани с CRS, включват пирексия (89%), хипотония (50%), тахикардия (47%), втрисане (30%) и хипоксия (24%). Сериозните нежелани реакции, които може да са свързани с CRS, включват пирексия (12%), хипотония (5%), хипоксия (3%), аритмия (3%), сърдечна недостатъчност (2%), умора (2%), главоболие (2%), тахикардия (2%), сърдечен арест (1%), диспнея (1%) и тахипнея (1%). Вижте точка 4.4 за указанията относно проследяването - и лечението.

Неврологични нежелани реакции

В ZUMA-1 и ZUMA-7 неврологични нежелани реакции възникват при 63% от пациентите. Двадесет и петпроцент (25%) от пациентите получават нежелани реакции Степен 3 или по-висока (тежки или животозастрашаващи). Неврологични токсичности възникват в рамките на първите 7 дни от инфузията при 75% от пациентите. Медианата на времето до появата е 6 дни (диапазон от 1 до 133 дни). Медианата на продължителността е 10 дни, като отзвучаване се наблюдава в рамките на 3 седмици след инфузията при 66% от пациентите.

В ZUMA-5 неврологични нежелани реакции възникват при 57% от пациентите. Шестнадесет (16%) от пациентите получават степен 3 или по-висока (тежки или животозастрашаващи) нежелани реакции. Неврологичните токсичности възникват в рамките на първите 7 дни от инфузията при 65% от пациентите. Медианата на времето до поява е 7 дни (диапазон: 1 до 177 дни). Медианата на продължителността е 14 дни, като отзвучаване се наблюдава в рамките на 3 седмици за 60% от пациентите след инфузия.

Най-честите ($\geq 5\%$) неврологични нежелани реакции, включват енцефалопатия (51%), тремор (28%) и делириум (14%). Сериозните неврологични нежелани реакции, съобщени при пациентите, включват енцефалопатия (18%), делириум (2%), хемипареза (1%) и гърч (1%). В ZUMA-7 за енцефалопатия и тремор се съобщава при 49% и 25% от пациентите, лекувани с Yescarta, в сравнение със съответно 8% и 1%, лекувани със СГ.

Други неврологични нежелани реакции се съобщават по-рядко в клинични изпитвания и включват дисфагия (3%), мислит (0,23%) и квадриплегия (0,2%).

Вижте точка 4.4 за указанията относно проследяването и лечението.

Фебрилна неутропения и инфекции

Фебрилна неутропения възниква при 10% от пациентите след инфузия на Yescarta. Инфекции възникват при 48% от пациентите. Степен 3 или по-висока (тежка, животозастрашаваща или фатална) на инфекции възниква при 19% от пациентите. Степен 3 или по-висока от неуточнен патоген, бактериални и вирусни инфекции възникват при съответно 12%, 6% и 5% от пациентите. Най-честото място на инфекция от неуточнен патоген са дихателните пътища. В ZUMA-7 за фебрилна неутропения и вирусна инфекция се съобщава при 2% и 16% от пациентите, лекувани с Yescarta, в сравнение със съответно 27% и 5%, лекувани със СГ. Вижте точка 4.4 за указанията относно проследяването и лечението.

Продължителни цитопении

Степен 3 или по-висока неутропения (включително фебрилна неутропения), анемия и тромбоцитопения възникват при съответно 68%, 31% и 23% от пациентите. Продължителни (все още наблюдавани на Ден 30 или с поява на Ден 30 или след това) Степен 3 или по-висока неутропения, тромбоцитопения и анемия възникват съответно при 26%, 12% и 6% от пациентите. В ZUMA-1 към момента на анализа на 24-месечното проследяване степен 3 или по-висока неутропения, тромбоцитопения и анемия, наблюдавани след Ден 93, възникват съответно при 11%, 7% и 3% от пациентите. В ZUMA-7 за неутропения и тромбоцитопения степен 3 или по-висока се съобщава при 94% и 26% от пациентите, лекувани с Yescarta, в сравнение със съответно 51% и 63%, лекувани със СГ. Вижте точка 4.4 за указанията относно лечението.

Хипогамаглобулинемия

Хипогамаглобулинемия се съобщава при 15% от пациентите, лекувани с Yescarta. Кумулативно 36 (33%) от 108 пациенти в ZUMA-1 получават интравенозна терапия с имуноглобулин до времето на 54-месечния анализ, 28 (16%) от 170 пациенти в ZUMA-7 получават интравенозна терапия с имуноглобулин към момента на анализа на 23,2 месеца и при 33 (28%) от 119 участници в ZUMA-5 получават интравенозна терапия с имуноглобулин по времето на анализа на 24-месечното проследяване. В ZUMA-7 за понижаване на имуноглобулините се съобщава при 11% от пациентите, лекувани с Yescarta, в сравнение с 1% от пациентите, лекувани със СГ. Вижте точка 4.4 за указания относно лечението.

Имуногенност

Имуногенността на Yescarta е оценена с използване на ензимно свързан имуносорбентен анализ (ELISA) за откриване на свързващи антитела срещу FMC63, изходното антитяло на анти-CD19 CAR. Единадесет от 278 пациенти (4%) са показали положителен резултат за анти-FMC63 антитела, преди да бъдат лекувани с Yescarta в ZUMA-1 и ZUMA-7, и 1 пациент (1%) в ZUMA-7 с отрицателен резултат от тест преди лечението има положителен резултат от тест след лечение при скрининга с ELISA. Резултатите от потвърдителен клетъчно-базиран тест, използващ подходящо сгънати и експресирани екстрацелуларни части на CAR (ScFv, шарнирен участък и линкер), показват, че всички пациенти, лекувани с Yescarta, които са с положителен резултат от скрининга с ELISA, са отрицателни за антитела при всички изследвани времеви точки. Няма доказателства, че кинетиката на първоначалната експанзия и персистиране на Yescarta или безопасността или ефикасността на Yescarta са променени при тези пациенти. В ZUMA-5, 13 от 116 пациенти са с положителен резултат от предварително изследване за антитела при скрининга с ELISA преди лечението с Yescarta, а 2 участници с отрицателен резултат преди лечението са с положителни резултати от теста след лечението. Резултатите от потвърдителен клетъчно-базиран тест показват, че всички пациенти, които са лекувани с Yescarta, които са с положителен резултат от ELISA, са отрицателни за антитела чрез потвърждаващия анализ преди, по време на и след лечение.

Специална популация

Има ограничен опит с Yescarta при пациенти на възраст ≥ 75 години. Като цяло безопасността и ефикасността са сходни при пациентите на възраст ≥ 65 години и пациентите на възраст < 65 години, лекувани с Yescarta. Има съответствие в резултатите сред пациентите с оценка 0 и 1 по скалата на Източната кооперативна група по онкология (ECOG) и по пол.

Постмаркетингов опит

Нежеланите реакции, съобщени при постмаркетингови условия, включват епилептичен статус (0,3%), оток на гръбначния мозък и ICANS.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Липсват данни за признаци на предозиране с Yescarta.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, други антинеопластични средства, АТС код: L01XX70

Механизъм на действие

Yescarta е продукт за имунотерапия с генетично модифицирани автоложни Т клетки, който се свързва с CD19-експресиращи ракови клетки и нормални В клетки. След анти-CD19 CAR Т-клетъчно ангажиране с CD19-експресиращи целеви клетки, CD28 и CD3-зета костимулиращите домейни активират низходящите сигнални каскади, водещи до Т-клетъчно активиране, пролиферация, придобиване на ефекторни функции и секретиране на възпалителни цитокини и хемокини. Тази последователност от събития води до апоптоза и некроза на CD19-експресиращите таргетни клетки.

Фармакодинамични ефекти

След инфузия на Yescarta фармакодинамичните отговори са оценени чрез измерване на преходното повишение на цитокините, хемокините и други молекули в кръвта в рамките на 4-седмичен интервал. Анализирани са нивата на цитокините и хемокините, като IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ и IL2R α . Пиковите повишения възникват през първите 14 дни след инфузията и нивата по принцип се връщат до изходните нива в рамките на 28 дни.

Анализи, извършени за идентифициране на връзките между нивата на цитокините и честотата на CRS или неврологични събития показват, че по-високите нива след инфузия (пикови и AUC на месец 1) на множество имуно-модулиращи и провъзпалителни аналити, се свързват с неврологични нежелани реакции степен 3 или по-висока CRS в ZUMA-1, ZUMA-7 и ZUMA-5.

Поради ефекта за намаляване на тумора на прицелното място на Yescarta се очаква период на В-клетъчна аплазия след лечение. Сред 73 пациенти в ZUMA-1 с оценени проби на изходно ниво 40% са имали откриваеми В-клетки; В-клетъчната аплазия, наблюдавана при болшинството от пациентите на изходно ниво, се приписва на предходни терапии. След лечение с Yescarta делът на пациентите с откриваеми В-клетки намалява: 20% са имали откриваеми В-клетки в месец 3 и 22% са имали откриваеми В-клетки в месец 6. Началото на възстановяване на В-клетки е забелязано за пръв път в месец 9, когато 56% от пациентите са имали откриваеми В-клетки. Тази тенденция за възстановяване на В-клетки продължава във времето, като 64% от пациентите са имали откриваеми В-клетки в месец 18 и 77% от пациентите са имали откриваеми В-клетки в месец 24. Между 141 пациенти в ZUMA-7 с оценени проби на изходното ниво, 57% от пациентите са с откриваеми В-клетки. След лечение с Yescarta делът на пациентите с откриваеми В-клетки намалява: 38% са с откриваеми В-клетки на месец 3, а 41% са с откриваеми В-клетки на месец 6. Началото на възстановяването на В-клетки е видимо на месец 9, когато 58% са с откриваеми В-клетки. Тази тенденция на възстановяване на В-клетките продължава с течение на времето, като 64% от пациентите са с откриваеми В-клетки на месец 18 и 84% от пациентите са с откриваеми В-клетки на месец 24. Сред 113 пациенти с FL с оценени проби на изходното ниво in ZUMA-5, 75% от пациентите са с откриваеми В-клетки. След лечение с Yescarta делът на пациентите с откриваеми В-клетки намалява: 40% от пациентите са с откриваеми В-клетки към месец 3. Възстановяването на В-клетките се наблюдава с течение на времето, като при 61% от пациентите са имали откриваеми В-клетки на месец 24. Не се е изисквало проследяване на пациентите след прогресията на заболяването им; по този начин болшинството пациенти с оценени проби са пациенти с отговор.

Клинична ефикасност и безопасност

Рецидивирал или рефрактерен DLBCL, PMBCL и DLBCL, произтичащи от фоликуларен лимфом след две или повече линии на системна терапия (ZUMA-1)

Общо 108 пациенти са лекувани с Yescarta във фаза 1/2 открито, многоцентрово проучване с едно рамо при пациенти с р/р агресивен В-клетъчен NHL. Ефикасността се базира на 101 пациенти във фаза 2, в това число с хистологично потвърден DLBCL (N = 77), PMBCL (N = 8) или DLBCL, произтичащ от фоликуларен лимфом (N = 16) въз основа на класификацията на СЗО от 2008 г. DLBCL в ZUMA-1 включва пациенти с DLBCL NOS, други подтипове на DLBCL и HGBL въз основа на класификацията на СЗО от 2016 г. Четиридесет и седем пациенти са оценени за статус на MYC, BCL-2 и BCL-6. При тридесет е открит двоен експресор на DLBCL (свърхекспресия на протеините MYC и BCL-2); при пет е открит HGBL с пренареждане на гена MYC, BCL-2 или BCL-6 (двойно и тройно съвпадане) и при двама е открит HGBL, който не е специфициран по друг начин. Шестдесет и шест пациенти са оценени за класификации по произход на клетка (герминативен център от В-клетъчен тип [GCB] или активиран В-клетъчен тип [ABC]). От тях 49 пациенти имат тип GCB и 17 пациенти имат тип ABC.

Подходящите пациенти са на възраст ≥ 18 години с рефрактерно заболяване, дефинирано като прогресиращо заболяване (ПЗ) или стабилно заболяване (СЗ) като най-добър отговор към последната линия на лечение или прогресия на заболяването в рамките на 12 месеца след трансплантиране на автоложни стволови клетки (autologous stem cell transplant, ASCT). Пациентите, които са рефрактерни към химиотерапията или при които се получи рецидив след две или повече линии на системна терапия по принцип не са пригодни за трансплантиране на хемопоеични стволови клетки. Пациентите трябва да са получили поне предходна терапия с анти-CD20 антители и схема на лечение, съдържаща антрациклин. Пациентите с лимфом на ЦНС, анамнеза за алогенна трансплантация на стволови клетки (SCT) или предходна анти-CD19 CAR или друга генетично-модифицирана Т-клетъчна терапия са изключени. Пациентите с анамнеза за разстройства на ЦНС (като гърчове или мозъчно-съдова исхемия), сърдечна фракция на изтласкване по-малко от 50% или кислородна сатурация при стаен въздух по-малко от 92% или автоимунно заболяване, изискващо системна имunosупресия, не са пригодни. Медианата на продължителността на проследяването е 63,1 месеца (все още се извършва). Обобщение на демографските данни на пациентите е предоставено в Таблица 4.

Таблица 4: Обобщение на демографските данни за ZUMA-1 във фаза 2 (12-месечен анализ)

| Категория | Всички преминали левкофереза (ИТТ) кохорта 1 + 2 (N = 111) | Всички лекувани (mITT) кохорта 1 + 2 (N = 101) |
|--|--|--|
| <i>Възраст (години)</i> | | |
| Медиана (мин., макс.) | 58 (23, 76) | 58 (23, 76) |
| ≥ 65 | 23% | 24% |
| От мъжки пол | 69% | 67% |
| <i>Раса</i> | | |
| Европейци | 85% | 86% |
| Азиатци | 4% | 3% |
| Чернокожи | 4% | 4% |
| <i>Състояние по ECOG</i> | | |
| ECOG 0 | 41% | 42% |
| ECOG 1 | 59% | 58% |
| Медиана на броя на предишни терапии (мин., макс.) | 3 (1, 10) | 3 (1, 10) |
| Пациенти с рефрактерно заболяване при ≥ 2 предишни линии на терапия | 77% | 76% |
| Пациенти с рецидив в рамките на 1 година след ASCT | 20% | 21% |
| Пациенти с международен прогнозен индекс 3/4 | 46% | 46% |
| Пациенти със стадий на заболяването III/IV | 85% | 85% |

Yescarta се прилага като еднократна инфузия в таргетна доза 2×10^6 анти-CD19 CAR T-клетки/kg след химиотерапия за лимфоцитно изчерпване от 500 mg/m^2 интравенозно циклофосфамид и 30 mg/m^2 интравенозно флударабин на 5-тия, 4-тия и 3-тия ден преди Yescarta. Не се разрешава свързваща химиотерапия между левкофереза и химиотерапия за лимфоцитно изчерпване. Всички пациенти са хоспитализирани за проследяване за най-малко 7 дни след инфузията на Yescarta.

От 111 пациенти, на които е извършена левкофереза, 101 получават Yescarta. Девет пациенти не са лекувани, главно поради прогресия на заболяването или сериозни нежелани събития след включване и преди доставяне на клетките. Един от 111-те пациенти не получава продукта поради неуспешно производство. Медианата на времето от левкоферезата до доставянето на продукта е 17 дни (диапазон: 14 до 51 дни) и медианата на времето от левкоферезата до инфузията е 24 дни (диапазон: 16 до 73 дни). Медианата на дозата е $2,0 \times 10^6$ анти-CD19 CAR T-клетки/kg. Популацията с намерение за лечение (ITT) се определя като всички пациенти, които са преминали левкофереза, а модифицираната популация с намерение за лечение (mITT) се определя като всички пациенти, които получават Yescarta.

Първичната крайна точка е честота на обективен отговор (Objective Response Rate, ORR). Вторичните крайни точки включват продължителност на отговора (Duration of Response, DOR), обща преживяемост (Overall Survival, OS) и тежест на нежеланите събития. ORR е предварително определена да се изследва при първите 92 лекувани пациенти и е значително по-висока, отколкото предварително указаната честота от 20% ($P < 0,0001$).

При първичния анализ въз основа на mITT (минимално проследяване до 6 месеца) ORR е 72% и честотата на пълния отговор (Complete Response, CR) е 51%, както са определени от независима комисия за преглед. При анализа на 12-месечното проследяване (таблица 5) ORR е 72% и честотата на CR е 51%. Медиана на времето до отговор е 1,0 месец (диапазон: 0,8 до 6,3 месеца). DOR е по-голяма при пациентите, при които се постига CR, в сравнение с пациентите с най-добър отговор на частичен отговор (PR). При 52 пациенти, които са постигнали CR, 7 пациенти са със SD и 9 са с PR при първоначалната оценка на тумора и преминават към CR чак на 6,5 месеца. Резултатите за ORR в рамките на PMBCL и DLBCL, произтичащ от фоликулярен лимфом, са 88% и за двата. Честотите на CR са съответно 75% и 56%. При 111 пациенти в популацията ITT ORR е 66%, а CR е 47%. Другите резултати са в съответствие с тези в популацията mITT.

При анализа на 24-месечното проследяване въз основа на mITT популацията (резултати от независима комисия за преглед) честотите на ORR и CR са съответно 74% и 54%. Медианата на времето до отговор е 1,0 месеца (диапазон от 0,8 до 12,2 месеца). DOR е по-голяма при пациентите, при които се постига CR, в сравнение с пациентите с най-добър отговор на PR (таблица 5). От 55 пациенти, които са постигнали CR, 7 пациенти са със SD и 10 са с PR при първоначалната оценка на тумора и преминават към CR поне 12 месеца след инфузия на Yescarta. Медианата на продължителност на отговор и медианата на OS не са постигнати (таблица 5). При 36-месечния анализ (медианата на проследяването по проучването 39,1 месеца) медианата на OS е 25,8 месеца с 47 пациента (47%*) все още живи. При 48-месечния анализ (медианата на проследяването по проучването 51,1 месеца) медианата на OS е 25,8 месеца с 43 пациента (44%*) все още живи. При 60-месечния анализ (медиана на проследяването по проучването 63,1 месеца) медианата на общата преживяемост е 25,8 месеца с все още живи 42 пациента (43%*).

*Изчислени стойности по Kaplan-Meier на 3-годишните, 4-годишните и 5-годишните проценти на OS са съответно 47%, 44% и 43%.

Във фаза 1 частта на ZUMA-1 са лекувани 7 пациенти. При пет пациенти се наблюдава отговор, включително 4 CR. При 12-месечния анализ на проследяването 3 пациенти остават на CR 24 месеца след инфузия на Yescarta. При 24-месечния анализ на проследяването тези 3 пациенти остават с CR от 30 до 35 месеца след инфузия на Yescarta.

Таблица 5.: Резюме на резултатите за ефикасност за ZUMA-1 фаза 2

| Категория | Всички преминали левкофереза (ИТТ) кохорта 1 + 2 (N = 111) | | Всички лекувани (mITT) кохорта 1 + 2 (N = 101) | |
|--|--|-------------------|--|-------------------|
| | 12-месечен анализ | 24-месечен анализ | 12-месечен анализ | 24-месечен анализ |
| ORR (%) [95% CI] | 66 (56,75) | 68 (58, 76) | 72 (62, 81) | 74 (65, 82) |
| CR (%) | 47 | 50 | 51 | 54 |
| Продължителност на отговора ^a , медиана (диапазон) в месеци | 14,0 (0,0, 17,3) | NE (0,0, 29,5) | 14,0 (0,0, 17,3) | NE (0,0, 29,5) |
| Продължителност на отговора ^a , CR, медиана (диапазон) в месеци | NE (0,4, 17,3) | NE (0,4, 29,5) | NE (0,4, 17,3) | NE (0,4, 29,5) |
| Обща преживяемост; медиана (месеци) [95% CI] | 17,4 (11,6, NE) | 17,4 (11,6, NE) | NE (12,8, NE) | NE (12,8, NE) |
| 6 месеца OS (%) [95% CI] | 81,1 (72,5, 87,2) | 81,1 (72,5, 87,2) | 79,2 (69,9, 85,9) | 79,2 (69,9, 85,9) |
| 9 месеца OS (%) [95% CI] | 69,4 (59,9, 77,0) | 69,4 (59,9, 77,0) | 69,3 (59,3, 77,3) | 69,3 (59,3, 77,3) |
| 12 месеца OS (%) [95% CI] | 59,3 (49,6, 67,8) | 59,5 (49,7, 67,9) | 60,4 (50,2, 69,2) | 60,4 (50,2, 69,2) |
| 24 месеца OS (%) [95% CI] | неприложимо | 47,7 (38,2, 56,7) | неприложимо | 50,5 (40,4, 59,7) |

NE = не може да бъде оценено (не е постигнато)

а Продължителността на отговора е цензурирана по времето на SCT за пациенти, които са получили SCT по време на отговор

Забележка: 12-месечният анализ е с медиана на времето на проследяване 15,1 месеца. 24-месечният анализ е с медиана на времето на проследяване 27,1 месеца. Обща преживяемост се отнася за времето от датата на левкофереза (ИТТ) или инфузия на Yescarta (mITT) до смърт поради всякакви причини.

SCHOLAR-1

Проведен е ретроспективен сборен анализ на ниво пациент на резултатите при рефрактерен агресивен NHL (N = 636) (Crump et al., 2017), за да се предостави потвърждение на предварително определената контролна честота на отговор 20% и исторически контекст за тълкуване на резултатите от ZUMA-1. Анализът включва пациенти, при които няма отговор (SD или PD) към последната линия на лечение или са с рецидив в рамките на 12 месеца след ASCT. Оценени са отговорът и преживяемостта след лечение с наличната стандартна терапия. ORR е 26% [95% CI (21, 31)] и честотата на CR е 7% [95% CI (3, 15)] с медиана на OS от 6,3 месеца.

DLBCL и HGBL, които е рецидивирал в рамките на 12 месеца от завършване или е рефрактерен към химиотерапия от първа линия (ZUMA-7)

Ефикасността и безопасността на Yescarta при възрастни пациенти с р/р В-едроклетъчен лимфом (LBCL) са показани в рандомизирано, открито, многоцентрово проучване фаза 3 (ZUMA-7). Включените пациенти са предимно диагностицирани с DLBCL и HGBL подтипове на заболяването въз основа на класификацията на СЗО от 2016 г. и всички пациенти получават ритуксимаб от първа линия и химиотерапия, базирана на антрациклин. Общо 359 пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават еднократна инфузия на Yescarta или стандартна терапия (СТ) (дефинирана като 2 до 3 цикъла на стандартна химиотерапия [R-ICE, R-DHAP или R-DHAX, R-ESHAP или R-GDP], последвана от терапия с висока доза [HDT] и ASCT при тези с отговор на заболяването). Рандомизирането е стратифицирано по отговор на терапията от първа линия (първична рефрактерна спрямо рецидивираща ≤ 6 месеца от терапията при първа линия спрямо рецидив > 6 и ≤ 12 месеца при терапията от първа линия) и коригирания по възраст Международния прогностичен индекс (International Prognostic Index, IPI) от втора линия (от 0 до 1 спрямо 2 до 3) според оцененото към момента на скрининга. От проучването са изключени предходна HSCT, откриваеми в гръбначно-мозъчна течност злокачествени клетки или мозъчни метастази, функционално състояние съгласно Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) от 2 или повече, и анамнеза за лимфом на централната нервна система. Пациентите с активни или сериозни инфекции са изключени, но пациентите с лека инфекция на пикочните пътища и неусложнен бактериален фарингит са допустими, ако имат отговор към активно лечение.

След химиотерапия за изчерпване на лимфоцитите Yescarta се прилага като еднократна интравенозна инфузия при таргетна доза от 2×10^6 анти-CD19 CAR T-клетки/kg (максимална доза: 2×10^8 клетки). Схемата на химиотерапия за изчерпване на лимфоцитите, състояща се от циклофосфамид 500 mg/m^2 интравенозно, и флударабин 30 mg/m^2 интравенозно, като и двата се прилагат на 5-тия, 4-тия и 3-тия ден преди инфузията Yescarta. Немодифицираща заболяването свързваща терапия, ограничена до кортикостероиди, може да бъде приложена между левкофереза и химиотерапия за изчерпване на лимфоцитите при пациенти с висок болестен товар при скрининга.

В общата популация на проучването, медианата на възрастта е 59 години (диапазон: от 21 до 81 години); 66% са от мъжки пол, а 83% са европейци. Седемдесет и четири процента от пациентите са с LBCL и 26% от пациентите са рецидивирали в рамките на 12 месеца след терапията от първа линия. Пациентите са с коригиран по възраст IPI скор от втора линия от 0-1 (55%) или 2 – 3 (45%) и функционален статус според ECOG от 0 (54%) или 1 (46%). Медианата на продължителността на проучването е 24,9 месеца.

Пациентите в рамената с Yescarta и CT са категоризирани като DLBCL NOS/без възможна допълнителна класификация (съответно 126 пациенти и 120 пациенти); DLBCL, произтичащ от фоликуларен лимфом (съответно 19 пациенти и 27 пациенти); HGBL с *MYC*, *BCL2* и/или *BCL6* (двойни или тройни попадения) пренареждания (съответно 31 пациенти и 25 пациенти) или HGBL NOS, (1 пациент в рамото със CT); останалите участници са класифицирани като непотвърдени, липсващи или други.

От 180 пациенти, рандомизирани да получават Yescarta, 178 получават левкофереза и 170 са лекувани с Yescarta. От лекуваните пациенти, 60 (33%) получават свързваща кортикостероидна терапия. Не е имало неуспешно произведени продукти. Осем пациенти (4%) не са лекувани след левкофереза, главно поради прогресиращо заболяване, сериозни нежелани събития или смърт. Медианата на времето от левкоферезата до освобождаването на продукта е 13 дни (диапазон: 10 до 24 дни) и от левкофереза до инфузията на Yescarta – 26 дни (диапазон: 16 до 52 дни). Медианата на дозата е $2,0 \times 10^6$ анти-CD19 CAR-T клетки/kg. Всички 170 пациенти, които получават Yescarta, са проследени в здравно заведение за най-малко 7 дни. От 179 пациенти, рандомизирани да получават CT, 36% получават HDT-ASCT, а 56% от пациентите получават клетъчна имунотерапия след липса на отговор или рецидив след рандомизирането на CT.

Първичната крайна точка е преживяемост без събитие (EFS), според определеното от заслепен независим централен преглед. Резюме на резултатите за ефикасност в общата популация е представено в таблица 6, а кривата на Kaplan-Meier за EFS е показана на фигура 1. 24-месечната EFS е 40,5% [95% CI: 33,2; 47,7] в рамото с Yescarta и 16,3% [95% CI: 11,1; 22,2] в рамото със CT. Медианата на преживяемостта без прогресия (PFS) в рамото с Yescarta е 14,7 месеца (95% CI: 5,4, NE) в сравнение с 3,7 месеца (95% CI: 2,9; 5,3) в рамото със CT (HR: 0,490 [95% CI: 0,368; 0,652]). Съответстваща ефикасност е наблюдавана в рамките на подбрани подгрупи, включващи отговор към терапия от първа линия, коригиран по възрастта IPI скор от втора линия, функционално състояние по ECOG, възраст, статус за лимфом с двоен експресор и HGBL подтип заболяване. При предварително указания междинен анализ към момента на първичния анализ на EFS, данните за общата преживяемост не са дефинитивни. Сред пациентите с HGBL според централна лаборатория Yescarta показва подобрене на EFS в сравнение със CT (HR: 0,285 [95% CI: 0,137; 0,594]). ORR е 81% (95% CI: 62,5%; 92,5%) и CR честота е 68% (95% CI: 48,6%; 83,3%) при пациенти, лекувани с Yescarta, в сравнение с 42% (95% CI: 23,4%; 63,1%) и 23% (95% CI: 9,0%; 43,6%) в рамото със CT.

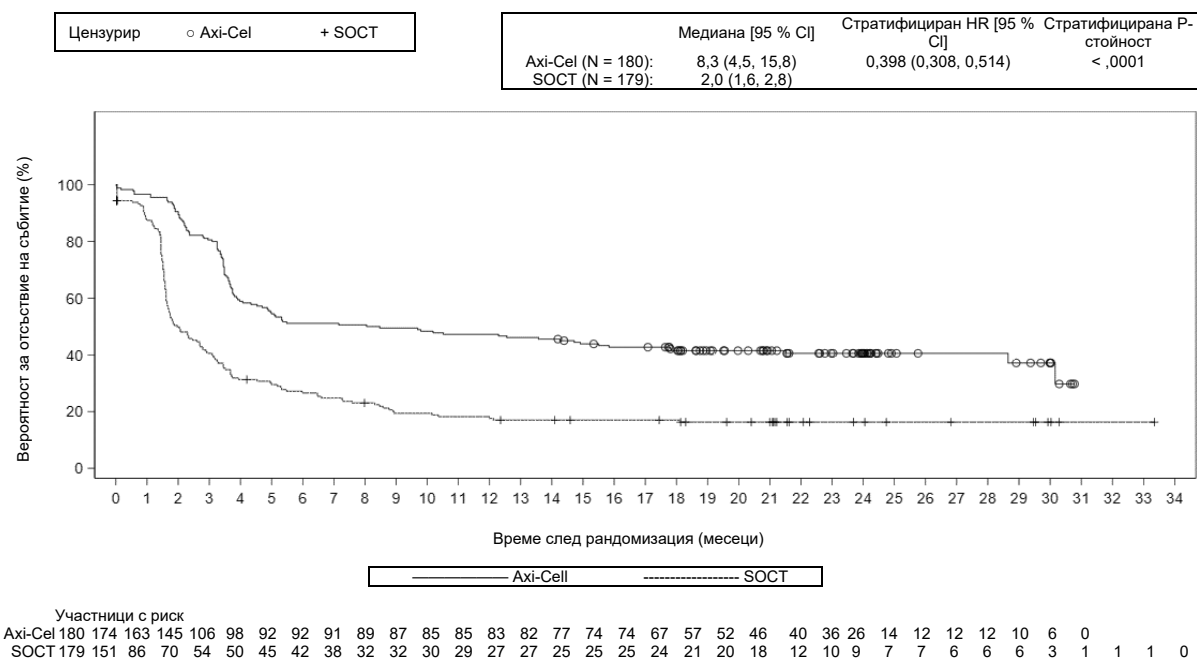
Таблица 6. Резюме на резултатите за ефикасност за ZUMA-7 (първичен анализ)

| | Yescarta N = 180 | Стандартна терапия N = 179 |
|--|-----------------------------|---------------------------------------|
| Преживяемост без събитие | | |
| Брой събития (%) | 108 (60) | 144 (80) |
| Медиана, месеци [95% CI] ^a | 8,3 [4,5, 15,8] | 2,0 [1,6, 2,8] |
| Стратифициран коефициент на риск [95% CI] | 0,398 [0,308, 0,514] | |
| Стратифицирана логаритмична рангова р-стойност | < 0,0001 | |
| Честота на обективен отговор (%) [95% CI] | 83 [77,1, 88,5] | 50 [42,7, 57,8] |
| Коефициент на риск [95% CI] | 5,31 [3,08, 8,90] | |
| Стратифицирана р-стойност на СМН тест | < 0,0001 | |
| Степен на пълен отговор (%) | 65 [57,6, 71,9] | 32 [25,6, 39,8] |
| Степен на частичен отговор (%) | 18 [13,0, 24,8] | 18 [12,6, 24,3] |

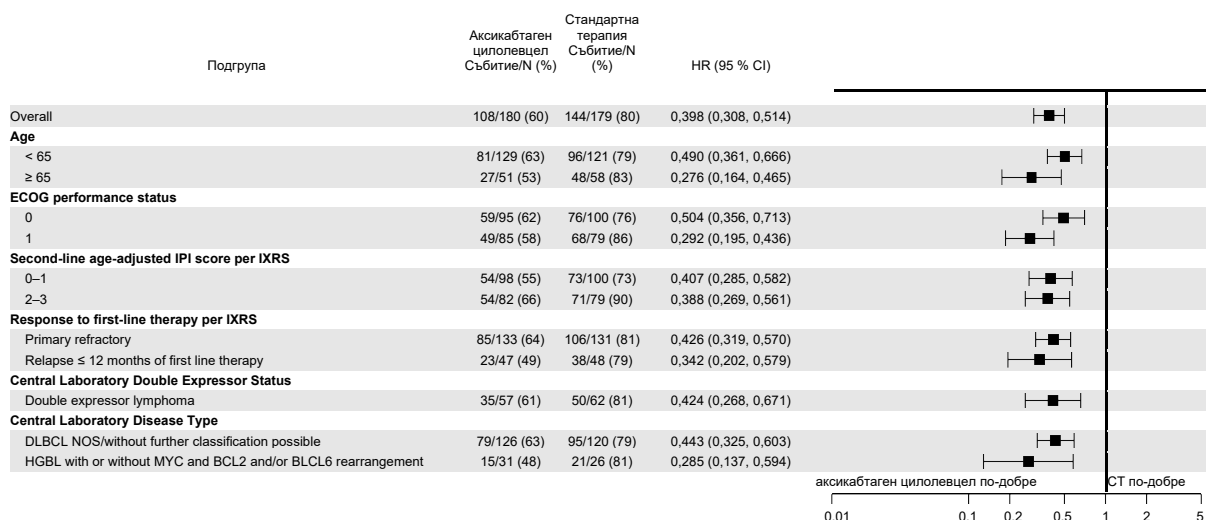
CI, доверителен интервал; NE, неопенимо; СМН, Cochran-Mantel-Haenszel.

a. Метод на Kaplan-Meier.

Фигура 1. Крива на Kaplan-Meier на преживяемостта без събитие в ZUMA-7



Фигура 2. Крива на Forest на преживяемост без събитие в избрани подгрупи в ZUMA-7



CI, доверителен интервал; IXRS, интерактивна система за гласов/уеб отговор.

Типът на заболяването, определен от централна лаборатория, е потвърден при 303 от 359 пациенти, а оставащите пациенти са категоризирани от централна лаборатория като непотвърдени, липсващи или други.

Рецидивиращ или рефрактерен FL след три или повече линии на системна терапия (ZUMA-5)
Ефикасността и безопасността на Yescarta при възрастни пациенти с FL са оценени в открито, многоцентрово, с едно рамо изпитване фаза 2 при пациенти с r/p FL на базата на класификацията на СЗО от 2016 г.

Отговарящите на критериите пациенти са на възраст ≥ 18 години с рефрактерно заболяване след 2 или повече предходни линии на терапия. Предходната терапия включва анти-CD20 моноклонално тяло, комбинирано с алкилиращи средства (монотерапията с анти-CD20 антитяло не се счита за линия на лечение по отношение на допустимостта). Пациентите със стабилизирано заболяване (С3) (без рецидив) > 1 година от завършване на последното лечение не се считат за допустими. Пациентите с лимфом на ЦНС, анамнеза за трансплантация на алогенни стволови клетки (SCT) или предходни анти-CD19 CAR или други генетично модифицирани Т-клетки са изключени. Пациентите с анамнеза за нарушения на ЦНС (като гърчове или мозъчно-съдова исхемия), фракция на изтласкване на лявата камера по-малко от 50% или кислородна сатурация при стаен въздух по-малко от 92% или автоимунно заболяване, изискващо системна имunosупресия, не отговарят на критериите. От проучването са изключени пациенти с активни или сериозни инфекции, както и пациентите с FL степен 3b. Действителната продължителност на проследяването е 25,9 месеца (диапазон от 0,3 до 44,3 месеца, все още се извършва). Резюме на демографските характеристики на пациентите е предоставено в таблица 7.

Към момента на първичния анализ са включени общо 122 пациенти с FL (*т.е. с левкофереза*), включително 75 пациенти, получили 3 или повече линии на предходно лечение. В периода между заключването на данните за първичния анализ и датата на заключване на данните за анализа на 24-месечното проследяване не са включени или лекувани с Yescarta допълнителни пациенти с FL.

Таблица 7: Резюме на демографските данни за пациентите с FL в ZUMA-5 (анализ към 24 месец)

| Категория | Всички с левкофереза (N = 122) | Всички с левкофереза ≥ 3 линии на терапия (N = 75*) |
|-------------------------|-----------------------------------|---|
| <i>Възраст (години)</i> | | |
| Медиана (мин., макс.) | 60 (34; 79) | 60 (34; 79) |
| ≥ 65 | 30% | 31% |

| Категория | Всички с левкофереза (N = 122) | Всички с левкофереза с ≥ 3 линии на терапия (N = 75*) |
|--|-----------------------------------|--|
| Мъжки пол | 60% | 63% |
| <i>Раса</i> | | |
| Европейци | 93% | 93% |
| Азиатци | 2% | 4% |
| Чернокожи | 2% | 1% |
| <i>Състояние по ECOG</i> | | |
| 0 | 63% | 59% |
| 1 | 37% | 41% |
| Големи размери на тумора според дефинираното по критериите на GELF | 52% | 57% |
| Медиана на броя на предходните терапии (мин., макс.) | 3 (1; 10) | 4 (3; 10) |
| Пациенти с рефрактерно заболяване до ≥ 2 предходни линии на терапия | 30% | 24% |
| Пациенти със заболяване стадий III/IV | 86% | 86% |
| Пациенти с предходна трансплантация на автоложни стволови клетки | 25% | 29% |
| Предходен PI3K инхибитор | 26% | 40% |
| Време до рецидив от първата анти-CD20 комбинирана терапия с химиотерапевтици < 24 месеца | 54% | 51% |

* Всички пациенти с локално потвърдена диагноза, включително 60 пациенти с централно потвърдена диагноза. Брой на участниците с левкофереза (n = 75) и лекуваните пациенти (n = 73).

Yescarta се прилага като еднократна интравенозна инфузия при таргетна доза 2×10^6 анти-CD19 CAR T-клетки/kg след схема на химиотерапия за изчерпване на лимфоцитите с циклофосфамид 500 mg/m^2 интравенозно и флударабин 30 mg/m^2 интравенозно, като и двете са прилагани на 5^{-тия}, 4^{-тия} и 3^{-тия} ден след Yescarta. Всички пациенти са хоспитализирани за наблюдение за най-малко 7 дни след инфузията на YESCARTA. Приложението и наблюдението на Yescarta съответства между ZUMA-5 и ZUMA-1.

Първичният анализ е извършен, когато най-малко 80 последователно включени пациенти с FL са имали най-малко 12 месеца проследяване от първата оценка на отговора. Първичната крайна точка е ORR. Вторичните крайни точки включват CR честота, ORR и CR при пациенти, получили 3 или повече предходни линии на терапия, DOR, OS и PFS и честота на нежелани събития. Трина от 122 пациенти с FL, включени към момента на първичния анализ, не са лекувани, главно поради неотговаряне на критериите, получаване на CR преди лечението или смърт преди лечението.

Анализът на 24-месечното проследяване е извършен, когато поне 80 пациенти с FL са с най-малко 24 месеца проследяване след инфузията.

Към момента на анализа на 24-месечното проследяване никакви допълнителни пациенти не получават левкофереза, нито са лекувани с Yescarta. Не е имало неуспешно произведени продукти. Медианата на времето от левкоферезата до освобождаването на продукта е 12 дни (диапазон от 10 до 37 дни), от левкоферезата до доставянето на продукта е 17 дни (диапазон от 13 до 72 дни) и от левкоферезата до инфузията на Yescarta – 27 дни (диапазон от 19 до 330 дни). Медианата на дозата е $2,0 \times 10^6$ анти-CD19 CAR T-клетки/kg.

Към момента на заключване на данните за първичния анализ са включени 122 пациенти с FL. Сред включените 75 пациенти с FL с 3 или повече линии на предходна терапия ORR е 91%, а честотата на CR – 77%.

Анализът на 24-месечното проследяване е извършен при 122 включени пациенти с FL, като 119 от тези пациенти са лекувани с Yescarta. Сред включените 122 пациенти с FL 75 са с 3 или

повече линии на предходна терапия, водещо до ORR от 91%, а честотата на CR е 77%. Медианата на времето до отговор е 1 месец (диапазон от 0,8 до 3,1 месеца), медианата на DOR е 38,6 месеца, а делът на пациентите с отговор, при които отговорът се запазва, е 62% към месец 24. Двадесет от девет от 75 пациенти с FL, получили 3 или повече предходни линии на терапия, първоначално постигат PR, 19 от тях по-късно постигат CR. Подгруповият анализ включва ORR при рефрактерни пациенти (88%), скор по FLIPI ≥ 3 (94%), висок туморен товар (91%), прогресия на заболяването в рамките на 24 месеца от първата имунотерапия (89%) и предходно лечение с PI3K инхибитор (90%). Основните резултати по отношение на ефикасността при пациентите с FL с 3 или повече предходни линии на терапия са обобщени в таблица 8.

Таблица 8. Резюме на резултатите за ефикасност за всички пациенти с FL, включени в ZUMA-5 FL, с 3 или повече предходни линии на терапия (24-месечен анализ)

| Категория | Всички с левкофереза (ITT) N = 75* |
|---|---------------------------------------|
| ORR ^a , (%) [95% CI] | 91% (82, 96) |
| CR, (%) | 77% |
| PR, (%) | 13% |
| Продължителност на отговора ^b , медиана в месеци [95% CI] (диапазон) | 38,6 (24,7; NE) (0,0; 38,6) |
| Текущ отговор (n) | 42 |
| Степен на продължаваща ремисия ^b % [95% CI] | |
| 12 месеца | 79,5 (67,2; 87,6) |
| 18 месеца | 75,5 (62,5; 84,6) |
| 24 месеца | 67,6 (52,7; 78,7) |

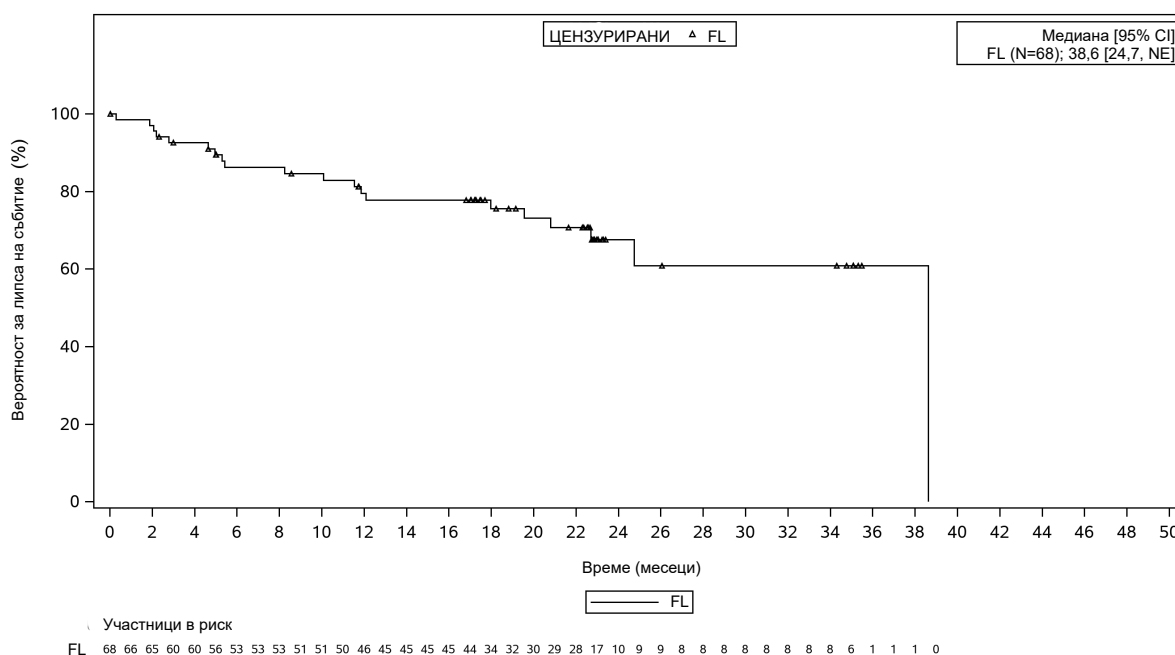
CI, доверителен интервал; NE, неоценимо; ORR, обективен отговор; CR, пълен отговор; PR, частичен отговор.

a. Съгласно Международната работна група по класификацията на Lugano (International Working Group Lugano Classification) (Cheson 2014), според оценката на независим комитет за рентгенологичен преглед.

b. Измерено от датата на първия обективен отговор до датата на прогресия или смърт.

* Всички пациенти с локално потвърдена диагноза, включително 60 пациенти с централно потвърдена диагноза. Брой на участниците с левкофереза (n = 75) и лекуваните пациенти (n = 73).

Фигура 3 Карпан Meier DOR в цялата група с левкофереза, пациенти с обективен отговор (пациенти с FL с 3 или повече линии на предходна терапия, анализ към 24 месеца, независим комитет за преглед)



Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Yescarta във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на зрели В-клетъчни неоплазми (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Yescarta съдържа човешки автоложни Т-клетки. Очакваните остатъчни продукти са типични за клетъчното разграждане продукти в резултат на обикновени механизми на клетъчния клирънс. Следователно се очаква инфузираните CAR Т-клетки да се изчистят с времето.

Клетъчна кинетика

След инфузия на Yescarta анти-CD19 CAR Т клетките проявяват първоначална бърза експанзия, последвана от намаляване до почти изходни нива до 3 месеца. Пиковите нива на анти-CD19 CAR Т-клетките се получават в рамките на първите 7 до 14 дни след деня на инфузията на Yescarta. Възрастта (диапазон: 21 до 80 години) и полът не оказват значителен ефект върху AUC и пиковите нива на Yescarta.

Сред пациентите в ZUMA-1 медианата на пиковото ниво на анти-CD19 CAR Т-клетките в кръвта е 38,3 клетки/ μl (диапазон: 0,8 до 1513,7 клетки/ μl), която намалява до медиана 2,1 клетки/ μl до 1 месец (диапазон: 0 до 167,4 клетки/ μl) и до медиана 0,4 клетки/ μl до 3 месеца (диапазон 0 до 28,4 клетки/ μl) след инфузията на Yescarta. Сред пациентите в ZUMA-7 медианата на пиковото ниво на анти-CD19 CAR Т клетките в кръвта е 25,84 клетки/ μl (диапазон: от 0,04 до 1 173,25 клетки/ μl), което се понижава към изходното ниво при оценените пациенти до 3 месеца (0,35 клетки/ μl ; диапазон: от 0,00 до 28,44 клетки/ μl), но все още се откриват при 12 от 30 оценени пациенти до 24 месеца след лечението.

Сред пациентите в ZUMA-5 с FL медианата на пиковото ниво на анти-CD19 CAR Т клетките в кръвта е 37,6 клетки/ μl (диапазон от 0,5 до 1415,4 клетки/ μl). Медианата на пиковото ниво на анти-CD19 CAR Т-клетките в кръвта е 8 дни след инфузията (диапазон от 8 до 371 дни). До 3 месеца нивата на анти-CD19 CAR Т-клетките се понижават близо до изходните нива до медиана от 0,3 клетки/ μl (диапазон от 0 до 15,8 клетки/ μl).

Сред пациентите в ZUMA-1 броят на анти-CD19 CAR Т-клетките в кръвта е положително свързан с обективен отговор (CR или PR). Медианата на пиковото ниво на анти-CD19 CAR Т-клетките при пациентите с отговор (N = 71) е 216% по-висока в сравнение със съответните нива при пациентите без отговор (N = 25) (43,6 клетки/ μl спрямо 20,2 клетки/ μl). Медианата на $AUC_{\text{Day } 0 - 28}$ при пациентите с отговор (N = 71) е 253% от съответните нива при пациентите без отговор (N = 25) (562,0 дни \times клетки/ μl спрямо 222,0 дни \times клетки/ μl).

Сред пациентите в ZUMA-7 броят на анти-CD19 CAR Т-клетките в кръвта е положително свързан с обективен отговор (CR или PR). Медианата на пиковите нива на анти-CD19 CAR Т-клетките при пациентите с отговор (n = 142) е 275% по-висока в сравнение със съответните нива при пациентите без отговор (n = 20) (28,9 клетки/ μl спрямо 10,5 клетки/ μl). Медианата на $AUC_{0 - 28}$ при пациентите с отговор (n = 142) е около 417% по-висока от съответните нива при пациентите без отговор (n = 20) (292,9 дни \times клетки/ μl спрямо 70,1 дни \times клетки/ μl).

Сред пациентите с FL в ZUMA-5 медианите на пиковите нива на анти-CD19 CAR Т-клетките при пациентите с отговор (n = 112) спрямо пациентите без отговор (n = 5) са съответно 38,0 клетки/ μl и 31,3 клетки/ μl . Медианата на AUC_{0-28} при пациентите с отговор спрямо тези без отговор е съответно 454,8 клетки/ $\mu\text{l} \cdot \text{дни}$ и 247,1 клетки/ $\mu\text{l} \cdot \text{дни}$.

Не са провеждани проучвания на Yescarta при пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Yescarta се състои от генетично модифицирани човешки Т-клетки, поради което няма представителни *in vitro* тестове, *ex vivo* модели или *in vivo* модели, които могат да отразяват точно токсикологичните характеристики на продукт за употреба при хора. Поради това не са извършвани традиционни токсикологични проучвания, използвани при разработването на лекарства.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност или генотоксичност с Yescarta.

Не са провеждани проучвания за оценка на ефектите на Yescarta върху фертилитета, репродукцията и развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Cryostor CS10 (съдържа DMSO)
Натриев хлорид
Човешки албумин

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

1 година.

Стабилността на Yescarta при завършване на размразяването е до 3 часа при стайна температура (от 20°C до 25°C). Въпреки това инфузията на Yescarta трябва да бъде започната в рамките на 30 минути от завършване на размразяването и общото време на инфузията на Yescarta не трябва да превишава 30 минути.

6.4 Специални условия на съхранение

Сакът с Yescarta трябва да се съхранява в парната фаза на течен азот ($\leq -150^{\circ}\text{C}$) и трябва да остане замразен, докато пациентът е готов за лечение, за да се гарантира, че са налични за приложение на пациента жизнеспособни живи автоложни клетки. Да не се замразява след размразяване

За условията на съхранение след размразяване на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Криосак от етилен-винил ацетат с херметична тръба за добавка и два порта за игли, съдържащ приблизително 68 ml клетъчна дисперсия.

Един криосак е отделно опакован в касета за транспортиране.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и друга работа

Облъчването може да доведе до инактивиране на продукта.

Предпазни мерки, които трябва да се предприемат преди работа или приложение

Yescarta трябва да се транспортира в рамките на заведението в затворени, защитени от счупване и течове опаковки.

Този лекарствен продукт съдържа човешки кръвни клетки. Медицинските специалисти, работещи с Yescarta, трябва да предприемат подходящи предпазни мерки (използване на ръкавици и очила), за да се избегне потенциално пренасяне на инфекциозни заболявания.

Подготовка преди приложение

- Потвърдете, че идентичността (ИД) на пациента съвпада с идентификаторите върху металната касета на Yescarta.
- Сакът с Yescarta не трябва да се отстранява от металната касета, ако информацията върху специфичния за пациента етикет не съвпада с предвидения пациент.
- След като идентификацията на пациента бъде потвърдена, извадете сака с Yescarta от металната касета.
- Проверете дали информацията за пациента на етикета върху металната касета съвпада с тази на етикета върху сака.
- Преди размразяване проверете сака с продукта за някакви нарушения на целостта на контейнера. Ако сакът е компрометиран, следвайте местните указания за работа с отпадъци от материали с човешки произход (или незабавно се свържете с Kite).

Размразяване

- Поставете инфузионния сак във втори сак.
- Размразете Yescarta при приблизително 37°C с използване на водна баня или метод на сухо размразяване, докато в инфузионния сак няма видим лед. Внимателно смесете съдържанието на сака, за да се разпръснат бучки клетъчен материал. Ако има останали клетъчни бучки, продължете да смесвате внимателно съдържанието на сака. Малките струпвания на клетъчен материал трябва да се отстранят чрез внимателно ръчно смесване. Yescarta трябва да се промива, центрофугира и/или ресуспендира в нова среда преди инфузията. Размразяването отнема около 3 до 5 минути.
- След размразяване Yescarta е стабилен при стайна температура (20°C 25°C) за период до 3 часа.
Инфузията на Yescarta трябва да започне в рамките на 30 минути от завършване на размразяването.

Приложение

- Не трябва да се използва филтър за изчерпване на лимфоцитите.
- Преди инфузията и през периода на наблюдение трябва да има на разположение тоцилизумаб и оборудване за спешни грижи В изключителния случай, когато тоцилизумаб не е наличен поради недостиг, който е включен в каталога на лекарствените продукти с недостиг на Европейската агенция по лекарствата, подходящи алтернативни мерки за лечение на CRS, вместо тоцилизумаб, трябва да бъдат налични преди инфузията.
- За прилагането на Yescarta се препоръчва централен венозен достъп.
- Само за автоложна употреба.
- Проверете отново дали идентификацията на пациента съпада с идентификаторите на пациента върху сака с Yescarta.
- Напълнете системата с 9 mg/ml (0,9%) натриев хлорид инжекционен разтвор (0,154 mmol натрий на ml) преди инфузията.
- Влейте цялото съдържание на сака с Yescarta в рамките на 30 минути или чрез гравитация, или перисталтична помпа.
- Разклащайте внимателно сака по време на инфузията на Yescarta за предотвратяване на струпване на клетки.
- След вливане на цялото съдържание на сака промийте системата при същата скорост на вливане с 9 mg/ml (0,9%) натриев хлорид инжекционен разтвор (0,154 mmol натрий на ml), за да се гарантира, че е приложено цялото количество Yescarta.

Случайна експозиция

При случайна експозиция трябва да се спазват местните указания за работата с материал от човешки произход. Работните повърхности и материали, които потенциално са били в контакт с Yescarta, трябва да бъдат деконтаминирани с подходящо дезинфекциращо средство.

Предпазни мерки, които да се предприемат относно изхвърлянето на лекарствения продукт

Неизползваният лекарствен продукт и всички материали, които са били в контакт с Yescarta (твърди и течни отпадъци), трябва да бъдат обработени и изхвърлени като потенциално инфекциозни отпадъци в съответствие с местните указания за боравене с отпадъчни материали от човешки произход.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1299/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 23 август 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

Kite Pharma, Inc.
2355 Utah Avenue
El Segundo
California
CA 90245
Съединени американски щати

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Нидерландия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Нидерландия

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Ключови елементи:

Наличност на тоцилизумаб и квалификация на центъра

ПРУ трябва да гарантира, че болниците и свързаните с тях центрове, които отпускат Yescarta, са квалифицирани в съответствие със съгласуваната програма за контрол на разпространението, като:

- осигури наличието на незабавен достъп на място до една доза тоцилизумаб на пациент преди инфузията на Yescarta. Центърът за лечение трябва да разполага с достъп до допълнителна доза тоцилизумаб в рамките на 8 часа от всяка предходна доза. В изключителен случай, когато тоцилизумаб не е наличен поради недостиг, вписан в каталога за недостиг на лекарствени продукти на Европейската агенция по лекарствата, се гарантира, че на място са налични подходящи алтернативни мерки вместо тоцилизумаб за лечение на CRS.
- гарантира, че медицинските специалисти (МС), участващи в лечението на пациента, са завършили обучителната програма.

Обучителна програма – преди пускането на пазара на Yescarta във всяка държава членка ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителните материали с националния компетентен орган.

Обучителна програма за медицински специалисти (МС)

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която Yescarta се предлага на пазара, на всички МС, от които се очаква да предписват, отпускат и прилагат Yescarta, ще бъде предоставен документ с указания за:

- улесняване на установяването на CRS и сериозни неврологични нежелани реакции
- улесняване на лечението на CRS и сериозни неврологични нежелани реакции
- гарантиране на адекватно проследяване за CRS и сериозни неврологични нежелани реакции
- улесняване на предоставянето на цялата необходима информация на пациентите
- гарантиране, че за нежеланите реакции се съобщава по адекватен и подходящ начин
- гарантиране, че са предоставени подробни инструкции за процедурата на размразяване
- осигуряване на наличието на поне 1 доза тоцилизумаб за всеки пациент в центъра преди започването на лечение на пациент; в изключителен случай, когато тоцилизумаб не е наличен поради недостиг, вписан в каталога за недостиг на лекарствени продукти на Европейската агенция по лекарствата, да се гарантира, че в центъра са налични подходящи алтернативни мерки за лечение на CRS.

Обучителна програма за пациенти

С цел информирание и пояснение за пациентите относно:

- рисковете от CRS и сериозните неврологични нежелани реакции, свързани с Yescarta
- нуждата от незабавно съобщаване на симптомите на техния лекуващ лекар
- нуждата да останат в близост до мястото, където са получили Yescarta, в продължение на поне 4 седмици след инфузия на Yescarta
- нуждата да носят постоянно със себе си сигнална карта на пациента

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

| Описание | Срок |
|--|---|
| <p>Неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS): за да се оцени профилът на безопасност, включително дългосрочната безопасност при пациенти с В-лимфоцитни злокачествени образувания, лекувани с аксикабтаген силолевсел в постмаркетингова среда, заявителят трябва да проведе и представи проучване въз основа на регистър.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Актуализиране на доклади: Годишни доклади за безопасността и междинни доклади на всеки 5 години • Окончателен доклад за резултатите от проучването: декември 2038 г. |

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА ОПАКОВКА (КАСЕТА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Yescarta, $0,4 - 2 \times 10^8$ клетки инфузионна дисперсия
аксикабтаген силолевсел (CAR + жизнеспособни Т-клетки)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Автоложни Т-клетки, трансдуцирани с ретровирусен вектор, кодиращ анти-CD19
CD28/CD3-зета химерен антигенен рецептор (CAR) с таргетна доза 2×10^6 анти-CD19
CAR-положителни жизнеспособни Т клетки/ kg.
Този продукт съдържа клетки от човешки произход.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: Cryostor CS10 (съдържа DMSO), човешки албумин, натриев хлорид. Вижте
листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионна дисперсия

Един стерилен сак за инфузия.
Съдържание: приблизително 68 ml клетъчна дисперсия.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се облъчва.
Смесете внимателно съдържанието на сака, докато се размразява.
НЕ използвайте филтър за левкоцитно изчерпване.
СПРЕТЕ. Потвърдете идентичността на пациента преди инфузията.
Преди употреба прочетете листовката.
Само за интравенозно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за автоложна употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в парната фаза на течен азот ≤ -150 °C.
Да не се замразява повторно.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа човешки кръвни клетки. Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за боравене с отпадъчни материали от човешки произход.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1299/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Партида:
Идентификационен код на пациента на Kite:
Допълнителен идентификационен код на пациента:
Име на пациента:
Дата на раждане на пациента
SEC:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ИНФУЗИОНЕН САК

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Yescarta, $0,4 - 2 \times 10^8$ клетки инфузионна дисперсия
аксикабтаген силоревсел (CAR + жизнеспособни Т-клетки)
Само за интравенозно приложение.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Партида:
Идентификационен код на пациента на Kite:
Допълнителен идентификационен код на пациента:
Име на пациента:
Дата на раждане на пациента:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Един стерилен инфузионен сак.
Съдържание: приблизително 68 ml клетъчна дисперсия.

6. ДРУГО

Само за автоложна употреба.
Проверете идентичността на пациента.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Yescarta 0,4 – 2 × 10⁸ клетки инфузионна дисперсия
аксикабтаген силолевсел (axicabtagene cilolevsel) (CAR + жизнеспособни Т-клетки)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде предупредителна карта за пациента. Прочетете я внимателно и спазвайте инструкциите в нея.
- Винаги показвайте предупредителната карта за пациента на лекаря или медицинската сестра, когато ги посещавате, или при приемане в болница.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Yescarta и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Yescarta
3. Как се прилага Yescarta
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Yescarta
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Yescarta и за какво се използва

Yescarta е лекарство за генна терапия, използвано за лечение на възрастни с агресивен дифузен В-едроклетъчен лимфом (ДГБКЛ), първичен медиастенален В-едроклетъчен лимфом (ПМБКЛ) и фоликуларен лимфом (ФЛ), засягащи лимфните тъкани (които са част от имунната система), като повлиява вид бели кръвни клетки, наречени В лимфоцити, както и други органи на организма. Прекалено много от тези абнормни бели кръвни клетки се натрупват в тъканите и това е причина за симптомите, които може да имате.

Лекарството е произведено специално за Вас за еднократно приложение на Ваши собствени модифицирани бели кръвни клетки.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Yescarta

Yescarta не трябва да Ви се прилага:

- ако сте алергични към аксикабтаген цилолевсел или някоя от другите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако не можете да получавате лечение, наречено химиотерапия за лимфоцитно изчерпване, което намалява броя на белите кръвни клетки в кръвта Ви (вижте също точка 3, „Как се прилага Yescarta“).

Предупреждения и предпазни мерки

Yescarta е произведен от Вашите собствени бели кръвни клетки и трябва да се прилага само на Вас (*автоложна употреба*).

Трябва да информирате своя лекар, преди да Ви бъде приложен Yescarta, ако:

- имате проблеми с нервната система (като припадъци, инсулт или загуба на памет).
- имате бъбречни проблеми.
- имате ниски нива на кръвните клетки (кръвна картина).
- претърпели сте трансплантация на стволови клетки през последните 4 месеца.
- имате проблеми с белите дробове, сърцето или кръвното налягане (ниско или високо).
- имате признаци или симптоми на реакция на присадка срещу приемник. Това се случва, когато трансплантирани клетки атакуват Вашия организъм, причинявайки симптоми като обрив, гадене, повръщане, диария и кръв в изпражненията.
- забележите, че симптомите на Вашия рак се влошават. Ако имате лимфом, те могат да включват повишена температура, чувство на слабост, нощни изпотявания, внезапна загуба на тегло.
- имате инфекция. Инфекцията ще бъде лекувана преди инфузията на Yescarta.
- сте имали хепатит В, хепатит С или инфекция с човешки имунодефицитен вирус (ХИВ).

Ако някое от горните се отнася за Вас (или не сте сигурни), информирайте своя лекар, преди да Ви бъде приложен Yescarta.

Изследвания и прегледи

Преди да Ви бъде приложен Yescarta, Вашият лекар ще:

- Провери Вашите бели дробове, сърце и кръвно налягане.
- Провери за признаци на инфекция; всяка инфекция ще бъде лекувана, преди да Ви бъде приложен Yescarta.
- Провери дали Вашият рак се влошава.
- Провери за признаци на реакция на присадка спрямо приемник, каквато често се появява след трансплантация.
- Изследва кръвта Ви за наличие на пикочна киселина и количеството на ракови клетки в нея. Това ще покаже дали има вероятност да развиете състояние, наречено тумор лизис синдром. Възможно е да Ви се дадат лекарства за предотвратяване на състоянието.
- Провери за инфекция с вируса на хепатит В, хепатит С или HIV.
- Провери дали Ви е правена ваксинация през предишните 6 седмици или планирате такава през следващите няколко месеца.

След като Ви бъде приложен Yescarta

Незабавно информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате някои от следните:

- втрисане, прекомерна умора, слабост, замаяност, главоболие, кашлица, задух или учестено сърцебиене, които може да са симптоми на състояние, известно като синдром на освобождаване на цитокини. Измервайте температурата си два пъти дневно в продължение на 3 – 4 седмици след лечението с Yescarta. Ако температурата Ви е висока, незабавно посетете своя лекар.
- гърчове, треперене или затруднен говор или неразбираема реч, загуба на съзнание или намалено ниво на съзнание, обърканост или нарушена ориентация, загуба на равновесие или координация;
- треска, която може да е симптом на инфекция;
- прекомерна умора, слабост и задух, които може да са симптоми на липса на червени кръвни клетки;
- кръвене или по-лесно образуване на синини, които може да са симптоми на ниски нива на клетки в кръвта, познати като тромбоцити;

Вашият лекар редовно ще изследва кръвната Ви картина, тъй като броят на кръвните клетки и другите кръвни компоненти може да се понижи.

Не дарявайте кръв, органи, тъкани или клетки за трансплантация.

Ако нещо от изброеното се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Yescarta. Може да е необходимо Вашият лекар да положи специални грижи за Вас по време на лечението с Yescarta.

В някои случаи е възможно да не може да се продължи с планираното лечение с Yescarta. Например:

- Ако инфузията на Yescarta бъде отложена с повече от 2 седмици, след като сте получили подготвителната химиотерапия, може да е необходимо да получите още подготвителна химиотерапия.

Деца и юноши

Yescarta не трябва да се използва при деца или юноши на възраст под 18 години, тъй като Yescarta не е проучван в тази възрастова група.

Други лекарства и Yescarta

Трябва да кажете на Вашия или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Преди да Ви бъде приложен Yescarta, информирайте своя лекар или медицинска сестра, ако приемате някакви лекарства, които отслабват имунната Ви система, като кортикостероиди, тъй като те може да повлияят ефекта на Yescarta.

По-специално, не трябва да Ви се прилагат определени ваксини, наречени „живи ваксини“:

- в рамките на 6 седмици преди да Ви се приложи кратък курс на химиотерапия (наречена химиотерапия за лимфоцитно изчерпване), за да подготви Вашия организъм за клетките на Yescarta.
- По време на лечението с Yescarta.
- След лечението, докато имунната система се възстановява.

Информирайте своя лекар, ако трябва да Ви бъдат направени някакви ваксинации.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложено това лекарство. Причината е, че ефектите на Yescarta при бременни или кърмещи жени не са известни и то може да навреди на Вашето неродено дете или Вашето кърмено дете.

- Ако сте бременна или може да сте забременели след лечение с Yescarta, говорете незабавно с Вашия лекар.
- Преди започване на лечението ще Ви бъде направен тест за бременност. Yescarta трябва да се прилага само ако резултатите показват, че не сте бременна.

Обсъдете евентуална бременност със своя лекар, ако сте получавали Yescarta.

Шофиране и работа с машини

Някои хора може да чувстват умора, замаяност или треперене след прилагане на Yescarta. Ако това се случи при Вас, не шофирайте и не работете с тежки машини до поне 8 седмици след вливането или докато Вашият лекар Ви каже, че сте се възстановили напълно.

Yescarta съдържа натрий, диметилсулфоксид (DMSO) и остатъчен гентамицин

Това лекарство съдържа 300 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки сак за вливане. Това количество е еквивалентно на 15% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

Това лекарство съдържа DMSO и остатъчен гентамицин, които могат да предизвикат тежки алергични реакции.

3. Как се прилага Yescarta

Yescarta винаги ще Ви се прилага от медицински специалист. То се прилага чрез вливане (инфузия) във вена (интравенозно).

- Тъй като Yescarta се приготвя от Ваши собствени бели кръвни клетки, те ще бъдат взети от Вас за приготвяне на лекарството. Вашият лекар ще вземе от Вас известно количество кръв с помощта на катетър, поставен във вената Ви (процедура, наречена левкофереза). Част от Вашите бели кръвни клетки се отделя от кръвта Ви, а останалата част от Вашата кръв се връща във вената Ви. Това може да отнеме до 6 часа и може да се наложи процедурата да бъде повторена.
- Вашите бели кръвни клетки се изпращат за приготвяне на Yescarta. Това обикновено отнема от 3 до 4 седмици, преди да Ви се приложи терапия с Yescarta, но времето може да варира.

Лекарства, прилагани преди лечение с Yescarta

В продължение на от 30 до 60 минути преди да Ви бъде приложено Yescarta, е възможно да Ви се прилагат други лекарства. Това е необходимо, за да се предотвратят реакции, свързани с инфузията, и появата на повишена температура. Тези други лекарства може да включват:

- Парацетамол.
- Антихистамин, като дифенхидрамин.

Преди да получите Yescarta, ще Ви се приложат други лекарства под формата на подготвителна химиотерапия, която ще позволи на Вашите модифицирани бели кръвни клетки в Yescarta да се размножат във Вашия организъм след прилагането на лекарството.

Вашият лекар или медицинска сестра внимателно ще проверят дали лекарството е Вашето.

Как ще Ви се прилага Yescarta

Yescarta винаги ще Ви се прилага от лекар в квалифициран център за лечение.

- Yescarta се прилага като еднократна доза.
- Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви приложи еднократно вливане на Yescarta чрез катетър, поставен във вена (*интравенозна инфузия*) в продължение на приблизително 30 минути.

Трябва да получите вливането на Yescarta в квалифицирано за това лечение лечебно заведение и да бъдете изписани само когато Вашият лекар сметне, че е безопасно да се приберете вкъщи. Вашият лекар може да направи кръвни изследвания, за да провери за нежелани реакции.

След като Ви бъде приложен Yescarta

- Планирайте да останете в близост до болницата, в която се лекувате, в продължение на поне 4 седмици, след като Ви е приложен Yescarta. Вашият лекар ще Ви препоръча да посещавате болницата ежедневно в продължение на поне 10 дни и ще прецени дали трябва да останете в болницата като пациент през първите 10 дни след инфузията. Това се налага, за да може Вашият лекар да провери дали лечението действа и да Ви помогне в случай на поява на странични ефекти.

Ако пропуснете някой от определените часове, обадете се на своя лекар или в квалифицираното за това лечение лечебно заведение възможно най-скоро, за да пренасрочите часа.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Yescarta може да предизвика нежелани реакции по отношение на Вашата имунна система, които може да са сериозни или животозастрашаващи, или може да доведат до смърт.

Следните нежелани реакции се съобщават при Yescarta.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Повишена температура, втрисане, понижено кръвно налягане, което може да предизвика симптоми, като замаяност, прималвяване, течност в белите дробове, които може да са тежки и фатални (всичките са симптоми на състояние, наречено синдром на освобождаване на цитокини).
- Необичайно нисък брой на белите кръвни клетки, което може да повиши риска от инфекция.
- Загуба на съзнание или понижено ниво на съзнание, обърканост или загуба на памет поради нарушения на мозъчната функция, неволево треперене (тремор), внезапна обърканост с възбуда, дезориентация, халюцинация или раздразнителност (делириум).
- Понижаване на броя на червените кръвни клетки (които пренасят кислород): симптомите може да включват прекомерна умора със загуба на енергия.
- Прекомерна умора.
- Понижаване на броя на клетките, които помагат за съсирване на кръвта (тромбоцитопения): симптомите може да включват прекомерно или продължително кървене или образуване на синини.
- Болка в мускулите и ставите, болка в гърба.
- Треска или втрисане, които може да са признаци на инфекция.
- Главоболие.
- Високи нива на пикочна киселина или захар (глюкоза) при кръвни изследвания.
- Ниски нива на натрий или фосфат при кръвни изследвания.
- Гадене, запек, диария, коремна болка, повръщане.
- Намален апетит
- Ниско кръвно налягане, замаяност.
- Задух, кашлица.
- Ускорен сърдечен ритъм
- Неправилен сърдечен ритъм (аритмия).
- Ниски нива на имуноглобулини при кръвни изследвания, което може да доведе до инфекции.
- Натрупване на течности в тъканите (оток), които могат да доведат до подуване, повишаване на телото, затруднено дишане и понижено отделяне на урина.
- Липса на енергия или сила, мускулна слабост, затруднено движение, мускулен спазъм.
- Кожен обрив или кожни проблеми.
- Проблеми със съня.

- Високо кръвно налягане.
- Повишени чернодробни ензими, наблюдавани при кръвни изследвания.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Сухота в устата, обезводняване, трудност при поглъщане.
- Болка в ръцете или краката.
- Високи нива на билирубин при кръвни изследвания.
- Ниски нива на албумин, калий или калций при кръвни изследвания.
- Ниско ниво на кислород в кръвта.
- Бъбречна недостатъчност, предизвикваща задържане на течности в тялото, което може да е сериозно или животозастрашаващо.
- Подуване на крайниците, течност около белите дробове (плеврален излив).
- Промяна в способността на кръвта да образува съсиреци (коагулопатия): симптомите може да включват прекомерно или продължително кървене или образуване на синини.
- Промени в зрението, които затрудняват виждането (зрително нарушение).
- Болка.
- Внезапно, неочаквано спиране на сърцето (сърдечен арест); това е сериозно и животозастрашаващо.
- Сърдечна недостатъчност.
- Кръвни съсиреци: симптомите може да включват болка в гърдите или горната част на гърба, затруднено дишане, изкашляне на кръв или болка в резултат на крампи, подуване на един крак, топла и потъмняла кожа около болезнената област.
- Припадъци (гърчове, включително гърчове, които може да са продължителни и животозастрашаващи).
- Невъзможност за движение на едната страна на тялото.
- Свръхчувствителност: симптоми, като обрив, уртикария, сърбеж, подуване и анафилаксия.
- Разстройства на настроението.
- Възпаление на носа.
- Слабост или невъзможност за движение на едната страна на тялото, което затруднява извършването на ежедневни дейности, като хранене или обличане.
- Загуба на контрол върху движенията на тялото.
- Загуба на движение на мускулите на лицето.
- Тревожност.
- Невъзможност за самостоятелно дишане (дихателна недостатъчност).
- Загуба на телло.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Затруднено разбиране на цифри.
- Разпадане на мускулна тъкан, което води до освобождаване на мускулни фибри в кръвта.
- Неправилно функциониране на най-малко 2 органа (напр. черния дроб, белите дробове и бъбреците), което изисква медицинско лечение и/или процедури за възстановяване на нормалната функция на органа.
- Подуване на гръбначния стълб, които могат да предизвикат частична или пълна парализа на крайниците и торса.
- Парализа на всичките четири крайника.
- Състояние на тежко системно възпаление.

Незабавно информирайте своя лекар, ако забележите някои от нежеланите реакции, изброени по-горе. Не се опитвайте сами да лекувате симптомите си с други лекарства.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Yescarta

Посочената по-долу информация е предназначена само за лекари.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на опаковката и инфузионния сак.

Да се съхранява замразено в парната фаза на течен азот при $\leq -150^{\circ}\text{C}$ до размразяване за употреба.

Да не се замразява повторно.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Yescarta

- Активното вещество е аксикабтаген силолевсел. Всеки специфичен за пациента единичен инфузионен сак съдържа дисперсия на анти- CD19 CAR T-клетки в приблизително 68 ml за таргетна доза от 2×10^6 анти-CD19 CAR-положителни жизнеспособни T-клетки/kg.
- Другите съставки (помощни вещества) са: Cryostor CS10 (съдържа DMSO), натриев хлорид, човешки албумин. Вижте точка 2: „Yescarta съдържа натрий, диметилсулфоксид (DMSO) и остатъчен гентамицин“.

Това лекарство съдържа генетично-модифицирани човешки кръвни клетки.

Как изглежда Yescarta и какво съдържа опаковката

Yescarta е бистра до непрозрачна, бяла до червена инфузионна дисперсия, доставена в инфузионен сак, индивидуално опакован в метална касета. Единичният инфузионен сак съдържа приблизително 68 ml клетъчна дисперсия.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Kite Pharma EU B.V.

Tufsteen 1

2132 NT Hoofddorp

Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV

Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

България

Gilead Sciences Ireland UC

Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Франция

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

Hrvatska

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

Ирландия

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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 (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113700

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Важно е да прочетете цялото съдържание на тази процедура преди приложение на Yescarta.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Yescarta трябва да се транспортира в рамките на заведението в затворени, защитени от счупване и течове контейнери.

Този лекарствен продукт съдържа човешки кръвни клетки. Медицинските специалисти, работещи с Yescarta, трябва да предприемат подходящи предпазни мерки (използване на ръкавици и очила), за да се избегне потенциално пренасяне на инфекциозни заболявания.

- Работните повърхности и материалите, които потенциално са били в контакт с Yescarta трябва да бъдат деконтаминирани в съответствие с местните указания относно работа с отпадъчни материали от човешки произход.

Подготовка преди приложение

- Проверете дали идентичността (ИД) на пациента съвпада с идентификаторите на пациента върху касетата на Yescarta.
- Сакът с продукта Yescarta не трябва да се изважда от металната касета, ако информацията за конкретния пациент върху етикета не съвпада с пациента, за когото е предназначен продуктът.
- След потвърждаване на ИД на пациента, извадете сака с продукта Yescarta от металната касета.
- Проверете дали информацията за пациента върху етикета на металната касета съвпада с тази върху етикета на сака.
- Проверете сака с продукта за нарушаване на целостта на контейнера преди размразяване. Ако сакът е повреден, спазвайте местните указания за работа с отпадъчен материал от човешки произход (или незабавно да се свържете с Kite).

Размразяване

- Поставете инфузионния сак вътре във втори сак.
- Размразете Yescarta при температура приблизително 37°C, като се използва или водна баня, или метод за сухо размразяване, докато върху инфузионния сак няма видим лед. Размесете внимателно съдържанието на сака, за да се разнесат бучките от клетъчен материал. Ако остават видими бучки от клетъчен материал, продължете да размесвате внимателно съдържанието на сака. Малките бучки от клетъчен материал трябва да се разнесат при внимателно ръчно размесване. Yescarta не трябва да се мие, подлага на центрофугиране и/или ресуспендиране в нова среда преди инфузия. Размразяването трябва да отнеме приблизително от 3 до 5 минути.
- След размразяване Yescarta е стабилен при стайна температура (20 °C – 25 °C) в продължение на до 3 часа.
- Независимо от това, инфузията на Yescarta трябва да бъде започната в рамките на 30 минути след завършването на размразяването.

НЕ използвайте филтър за левкоцитно изчерпване.

Приложение

- Лекарството трябва да се прилага в квалифицирано за това лечение лечебно заведение от лекар(и) с опит в лечението на хематологични злокачествени заболявания и обучен(и) за приложение и грижи за пациенти, лекувани с Yescarta.
- Уверете се, че поне 1 доза тоцилизумаб на пациент и оборудване за спешна помощ са налични преди инфузия и по време на периода на възстановяване. Болниците трябва да разполагат с достъп до допълнителна доза тоцилизумаб в рамките на 8 часа от всяка

предходна доза. В изключителен случай, когато тоцилизумаб не е наличен поради недостиг, вписан в каталога за недостиг на лекарствени продукти на Европейската агенция по лекарствата, уверете се, че на място са налични подходящи алтернативни мерки вместо тоцилизумаб за лечение на CRS.

- Идентичността на пациента трябва да съответства на идентификаторите върху инфузионния сак.
- Yescarta е само за автоложна употреба.
- Yescarta трябва да се приложи като интравенозна инфузия като се използват несъдържащи латекс инфузионни системи без използване на филтър за левкоцитно изчерпване в рамките на 30 минути чрез гравитационно вливане или перисталтична помпа.
- Разклащайте внимателно сака по време на инфузията на Yescarta за предотвратяване на струпване на клетки. Трябва да се влее цялото съдържание на инфузионните сакове.
- Трябва да се използва стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) (0,154 mmol натрий на ml) за напълване на системата преди инфузията и за промиването им след това. Когато се влее целият обем на Yescarta, инфузионният сак трябва да се промие чрез напълване с 10 до 30 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за да се гарантира, че на пациента са влети възможно най-много клетки.

Случайна експозиция

При случайна експозиция трябва да се спазват местните указания за работа с материал от човешки произход. Работните повърхности и материали, които потенциално са били в контакт с Yescarta, трябва да бъдат деконтаминирани с подходящо дезинфекциращо средство.

Предпазни мерки, които да се предприемат относно изхвърляне на лекарствения продукт

- Неизползваният лекарствен продукт и всички материали, които са били в контакт с Yescarta (твърди и течни отпадъци), трябва да бъдат обработени и изхвърлени като потенциално инфекциозни отпадъци в съответствие с местните указания за боравене с отпадъчни материали от човешки произход.