

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Yescarta $0,4 - 2 \times 10^8$ rakku infusioonidispersioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2.1 Üldkirjeldus

Yescarta (aksikabtagentsiloleutseel) on CD19 vastu suunatud immuunravi geenmuundatud autoloogsete T-rakkudega. Yescarta valmistamiseks kogutakse patsiendi enda T-rakke, mida geenmuundatakse *ex vivo* retroviraalse transduktsiooni teel, et ekspresseerida kimäärset antigeeni retseptorit (CAR). See koosneb hiirest pärinevast CD19-vastasest üheaahelalisest varieeruvast antikehafragmendist, millega on liidetud CD28 kostimulaatorne domeen ja CD3-dzeeta signaliseeriv domeen. Anti-CD19 CAR-positiivsed eluvõimelised T-rakud paljundatakse ja infundeeritakse tagasi patsiendile, kus nad suudavad tuvastada ja hävitada CD19 ekspresseerivaid sihtmärkrakke.

2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Iga patsiendispetsiifiline Yescarta infusioonikott sisaldab anti-CD19 CAR T-rakkude dispersiooni umbes 68 ml kohta, sihtannusega 2×10^6 anti-CD19 CAR-positiivset eluvõimelist T-rakku kehamassi kg kohta (vahemik: $1 \times 10^6 \dots 2 \times 10^6$ rakku/kg), maksimaalselt 2×10^8 anti-CD19 CAR T-rakku.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks Yescarta kott sisaldab 300 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonidispersioon.

Läbipaistev kuni läbipaistmatu, valge kuni punane dispersioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Yescarta on näidustatud retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakkklümfoomi ja primaarse mediastinaalse B-suurrakkklümfoomi raviks täiskasvanud patsientidel pärast kahte või enamat süsteemset raviliini.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Yescarta't tuleb manustada kvalifitseeritud ravikeskuses.

Ravi Yescarta'ga tuleb alustada hematoloogiliste maliigsete haiguste ravis kogenud tervishoiutöötajate juhendamise ja järelevalve all, kes on saanud väljaõppe Yescarta manustamise ja ravi alal.

Tsütokiinide vabanemise sündroomi (*cytokine release syndrome*, CRS) puhuks peab enne Yescarta infusiooni olema käepärast vähemalt üks annus totalsilizumabi ja elustamisvahendid. Ravikeskusel peaks olema juurdepääs täiendavale totalsilizumabi annusele 8 tunni jooksul pärast iga eelmist annust.

Annustamine

Yescarta on ette nähtud üksnes autoloogseks kasutamiseks (vt lõik 4.4).

Üks Yescarta annus sisaldab 2×10^6 CAR-positiivset eluvõimelist T-rakku kehakaalu kg kohta (või maksimaalselt 2×10^8 CAR-positiivset eluvõimelist T-rakku patsientide puhul, kelle kehakaal on 100 kg või üle selle) umbkaudu 68 ml dispersioonina infusioonikotis.

Enne lümfodepletsioonravi alustamist tuleb veenduda Yescarta kättesaadavuses.

Eelnev ravi (lümfotsüüte vähendav keemiaravi)

- 5., 4. ja 3. päeval enne Yescarta infusiooni tuleb manustada lümfotsüüte vähendavat keemiaravi, mis on 500 mg/m^2 tsüklofosfamiidi intravenoosselt ja 30 mg/m^2 fludarabiini intravenoosselt.

Eelnev ravimirežiim

- Umbes 1 tund enne Yescarta infusiooni alustamist tuleb anda 500...1000 mg paratsetamooli suukaudselt ja 12,5...25 mg difenhüdramiini (või selle ekvivalenti) intravenoosselt või suukaudselt.
- Süsteemsete kortikosteroidide profülaktiline kasutamine ei ole soovitatav, sest see võib häirida Yescarta toimet.

Jälgimine

- Pärast infusiooni tuleb patsiente igapäevaselt jälgidavahemalt esimesed 10 päeva võimaliku CRS-i, neuroloogiliste kõrvalnähtude ja muude toksilisuste osas. Arstid peavad kaaluma haiglaravi esimese 10 päeva jooksul pärast infusiooni või tsütokiinide vabanemise sündroomi ja/või neuroloogiliste kõrvaltoimete esimeste nähtude või sümptomite ilmnemisel.
- Infusioonile järgneva 10 päeva jooksul tuleb patsienti jälgida vastavalt arsti äranägemisel.
- Patsiente tuleb juhendada, et nad jääksid kvalifitseeritud raviasutuse lähedusse vähemalt 4 nädalaks pärast infusiooni.

Eerirühmad

Inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV), B-hepatiidi viiruse (HBV) ja C-hepatiidi viiruse (HCV) infektsiooniga patsiendid

Aktiivse HIV-, HBV- ja HCV-infektsiooniga patsientide osas puuduvad kliinilised kogemused.

Lapsed

Yescarta ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad

Patsientidel vanuses ≥ 65 aastat ei ole annuse kohandamine vajalik. Tõhusus oli sarnane üldise ravitud patsiendipopulatsiooniga.

Manustamisviis

Yescarta manustatakse intravenoosse infusiooni teel.

Yescarta't ei tohi allutada kiirgusele. ÄRGE kasutage leukotsüüte vähendavat filtrit.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

See ravim sisaldab geenmuundatud inimese vererakke. Yescarta't käitlevad tervishoiutöötajad peaksid seetõttu võimalike nakkushaiguste ülekandumise vältimiseks järgima ettevaatusabinõusid (kandma kindaid ja kaitseprille).

Yescarta ettevalmistamine

- Veenduge, et patsiendi isik (ID) vastaks Yescarta kassetil olevatele patsiendi andmetele.
- Yescarta kotti ei tohi kassetist eemaldada, kui patsiendispetsiifilisel etiketil olev teave ei vasta konkreetse patsiendi andmetele.
- Kui patsiendi ID on saanud kinnitust, võtke Yescarta kott kassetist välja.
- Kontrollige, et kasseti etiketil olev patsiendi teave vastab koti etiketil olevale.
- Vaadake tootekott enne sulatamist üle mahuti terviklikkuse osas. Kui kott on kahjustatud, järgige kohalikke juhiseid (või võtke koheselt ühendust Kite'iga).
- Asetage infusioonikott teise steriilse koti sisse või kohalike juhiste järgi.
- Sulatage Yescarta üles temperatuuril ligikaudu 37 °C, kasutades kas veevanni või kuivsulatusmeetodit, kuni infusioonikotis ei ole enam nähtavat jääd. Liigutage koti sisu õrnalt rakulise materjali klompide lahustamiseks. Kui rakuklombid on endiselt nähtavad, jätkake koti segu õrnalt liigutamist. Väikesed rakulise materjali klombid peaksid kerge käsitsi liigutamise järel lahustuma. Yescarta't ei tohi enne infusiooni lahustada, lahjendada ja/või uuesti suspendeerida teises aines. Sulatamiseks kulub umbes 3...5 minutit.
- Pärast sulatamist on Yescarta stabiilne toatemperatuuril (20 °C...25 °C) kuni 3 tundi.

Manustamine

- Ainult autoloogseks kasutamiseks.
- Enne infusiooni ja jälgimisperioodi vältel peavad käepärast olema totalsilumab ja elustamisvahendid.
- Kasutada ei tohi leukotsüüte vähendavat filtrit.
- Yescarta manustamiseks on soovitatav tsentraalne veenitee.
- Kontrollige patsiendi ID-d uuesti, et see vastaks Yescarta kotil olevatele patsiendiandmetele.
- Eeltäitke voolik enne infusiooni 0,9% naatriumkloriidi (0,154 mmol naatriumi ml kohta) lahusega.
- Infundeerige kogu Yescarta koti sisu 30 minuti jooksul kas isevoolu või peristaltilise pumba abil. Yescarta on toatemperatuuril stabiilne kuni 3 tundi pärast sulatamist.
- Yescarta infusiooni ajal liigutage rakkude klompumise vältimiseks õrnalt kotti.
- Kui kogu koti sisu on infundeeritud, loputage voolikut samal infusiooni kiirusel 0,9% naatriumkloriidi (0,154 mmol naatriumi ml kohta) lahusega, et tagada kogu Yescarta manustamine.

Erihoiatusi hävitamise kohta vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

Arvesse tuleb võtta lümfotsüüte vähendava keemiaravi vastunäidustusi.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Jälgitavuse tagamiseks tuleb toote nimetust, partii numbrit ja ravitud patsiendi nime säilitada 30 aastat.

Üldine

Yescarta-raviga seotud riskide tõttu tuleb infusiooni edasi lükata, kui patsiendil on mõni järgmistest seisunditest:

- Lahendamata tõsised kõrvaltoimed (eriti kopsudega seotud reaktsioonid, südame reaktsioonid või hüpotensioon), sh ka varasematest kemoteraapiatest.
- Aktiivne ravimata infektsioon.
- Aktiivne siirik-peremehe-vastu reaktsioon (*graft-versus-host disease*, GVHD).

Yescarta'ga ravitud patsiendid ei tohi annetada siirdamiseks verd, organeid, kudesid ega rakke.

Yescarta on mõeldud üksnes autoloogseks kasutamiseks ning seda ei tohi manustada teistele patsientidele. Enne infusiooni peab kontrollima, et patsiendi isik vastab Yescarta infusioonikotil ja -kassetil olevatele patsiendiandmetele. Ärge infundeerige Yescarta't, kui patsiendispetsiifilisel etiketil olev teave ei vasta konkreetse patsiendi andmetele.

Kaasnev haigus

Aktiivse kesknärvisüsteemi häire või ebapiisava neeru-, maksa-, kopsu- või südamefunktsiooniga patsientidel tekivad suurema tõenäosusega kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud allpool ja mis nõuavad eritählepanu.

Primaarne kesknärvisüsteemi lümfoom

Puuduvad kogemused Yescarta kasutamise kohta patsientidel, kellel on primaarne kesknärvisüsteemi lümfoom. Seetõttu ei ole Yescarta riski/kasu profiili sellele populatsioonile kindlaks määratud.

Tsütokiinide vabanemise sündroom

Peaaegu kõigil patsientidel esines teatud määral CRS. Raskekujuline CRS, sh eluohtlikud ja surmaga lõppevad reaktsioonid, esines Yescarta puhul väga sageli, kusjuures aeg kuni selle ilmnemiseni oli 1...12 päeva (vt lõik 4.8). CRS-i tuleb ravida arsti äranägemisel, lähtudes patsiendi kliinilisest seisundist ja vastavalt tabelis 1 esitatud CRS-i ravi algoritmile. Yescarta'ga seotud mõõduka või raske CRS-i korral on manustatud interleukiin-6 (IL-6) retseptori inhibiitoritel põhinevat ravi, näiteks totsilizumabi.

Enne Yescarta infusiooni peab kohapeal olema kättesaadav vähemalt üks totsilizumabi annus patsiendi kohta. Ravikeskusel peab olema juurdepääs täiendavale totsilizumabi annusele 8 tunni jooksul pärast iga eelmist annust.

Jälgige patsiente igapäevaselt vähemalt 10 päeva peale infusiooni kvalifitseeritud raviasutuses CRS-i nähtude ja sümptomite osas. 10 päeva peale infusiooni tuleb patsienti jälgida vastavalt arsti äranägemisele.

Nõustage patsiente, et nad vähemalt 4 nädala jooksul peale infusiooni jääksid kvalifitseeritud raviasutuse lähedusse ja pöörduksid kohe arsti poole, kui neil tekivad CRS-i nähud või sümptomid. Yescarta'ga ravitud patsientidel esinevate teatud CRS-i sümptomite leevendamiseks on välja töötatud ravi algoritm. Need hõlmavad totsilizumabi või totsilizumabi ja kortikosteroidide kasutamist CRS-i mõõdukate, raskete või eluohtlike sümptomite puhul, mis on kokku võetud tabelis 1. 2. või kõrgema astme CRS-iga (nt hüpotensioon, mis ei reageeri vedelikele, või hüpoksia, mis nõuab lisahapniku andmist) patsiente tuleb jälgida pideva südameelemetria ja pulssoksümeetria abil. Raske CRS-iga patsientidel tuleb kaaluda ehk kardigrammi tegemist südamefunktsiooni hindamiseks. Raske või eluohtliku CRS-i puhul kaaluda toetavat intensiivravi.

Yescarta't ei tohi manustada patsientidele, kellel on aktiivsed infektsioonid või põletikulised haigused, enne kui need seisundid on paranenud.

CRS seostub teadaolevalt lõpporgani düsfunktsiooniga (nt maks, neerud, süda või kopsud). Lisaks võib CRS-i kontekstis tekkida olemasolevate organipatoloogiate ägenemine. Meditsiiniliselt olulise südame düsfunktsiooniga patsiente tuleb ravida kriitilise ravi standardeid järgides, tehes näiteks ehk kardigrammi.

CRS-i diagnoos nõuab teiste süsteemsete põletikureaktsioonide, sh infektsioonide välistamist. Febriilse neutroopenia korral hinnake infektsiooni olemasolu ja ravige laia spektri antibiootikumide, vedelike ja muude toetavate ravivõtetega, vastavalt kliinilisele näidustusele.

Raske või ravile mittealluva CRS-iga patsientide puhul tuleks kaaluda hindamist hemofagotsütaarse lümfohistiotsütoosi / makrofaagide aktiveerumise sündroomi (*haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome*, HLH/MAS) suhtes.

Totsilizumabi ja kortikosteroidide manustamise järgselt jätkub Yescarta levik ja see püsib. Tuumori nekroosi faktori (TNF) antagonistid ei ole Yescarta'ga seonduva CRS-i raviks soovitatavad.

Tabel 1. CRS-i astmed ja ravijuhis

CRS-i aste (a)	Totsilisumaab	Kortikosteroidid
1. aste Sümptomid nõuavad vaid sümptomaatilist ravi (nt palavik, iiveldus, väsimus, peavalu, müalgia, halb enesetunne).	N/A	N/A
2. aste Sümptomid nõuavad mõõdukat sekkumist ja reageerivad sellele. Hapnikutarve alla 40% FiO ₂ või hüpotensioon, mis reageerib vedelikele või ühe vasopressori madalale annusele, või 2. astme organtoksilisus (b).	Manustada totsilizumabi (c) 8 mg/kg intravenoosselt 1 tunni vältel (mitte üle 800 mg/kg). Korrata totsilizumabi manustamist iga 8 tunni järel, vastavalt vajadusele, kui ei reageeri intravenoossetele vedelikele või lisahapniku annuse suurendamisele. Piirduda maksimaalselt 3 annusega 24-tunnise perioodi vältel, kokku maksimaalselt 4 annust, kui puuduvad CRS-i kliinilise paranemise nähud ja sümptomid või ravivastuse puudumisel totsilizumabi teisele või järgnevatele annustele, kaaluge tsütokiinide vabanemise sündroomi korral teisi ravimeetodeid.	Ravida vastavalt 3. astmele, kui 24 tunni jooksul alates totsilizumabravi alustamisest ei ole seisund paranenud.
3. aste Sümptomid nõuavad agressiivset sekkumist ja reageerivad sellele. Hapnikutarve üle või võrdub 40% FiO ₂ või hüpotensioon, mis nõuab suurt annust või mitut vasopressorit, või 3. astme organtoksilisus või 4. astme transaminiit.	Vastavalt 2. astmele	Manustada metüülprednisolooni 1 mg/kg intravenoosselt kaks korda ööpäevas või võrdsel määral deksametasooni (nt 10 mg intravenoosselt iga 6 tunni järel). Jätkata kortikosteroidide kasutamist, kuni juhtum on 1. astme raskusastmega või alla selle, seejärel vähendada annust 3 päeva jooksul. Kui ei parane, siis ravige vastavalt 4. astmele (vt allpool).
4. aste Eluohtlikud sümptomid. Nõuab hingamistuge või pidevat venoenoosset hemodialüüsi või 4. astme organtoksilisus (v.a transaminiit).	Vastavalt 2. astmele	Manustada metüülprednisolooni 1000 mg intravenoosselt ööpäevas 3 päeva jooksul; kui seisund paraneb, siis jätkata ülalkirjeldatud viisil. Kui seisund ei parane või tekib ägenemine, kaaluda muid immunosupressante.

N/A = ei ole saadaval / ei kohaldu

(a) Lee et al 2014.

(b) Neuroloogiliste kõrvaltoimete ravi vt tabelist 2.

(c) Üksikasju vt totsilizumabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Neuroloogilised kõrvaltoimed

Yescarta'ga ravitud patsientidel on väga sageli täheldatud raskeid neuroloogilisi kõrvaltoimeid, mis võivad olla eluohtlikud või surmaga lõppevad (vt lõik 4.8). Suurema riskiga võivad olla patsiendid, kellel on varem esinenud kesknärvisüsteemi häireid, nt krambihooge või tserebrovaskulaarset isheemiat. Yescarta'ga ravitud patsientidel on teatatud surmaga lõppenud ja rasketest ajuturse juhtumitest. Patsiente tuleb jälgida neuroloogiliste kõrvaltoimete (vt tabel 2) nähtude ja sümptomite suhtes. Patsiente tuleb infusioonile järgneva 10 päeva jooksul vähemalt kord päevas kvalifitseeritud tervishoiuasutuses jälgida neuroloogilise toksilisuse nähtude ja sümptomite suhtes. Pärast esimest infusioonile järgnevat 10 päeva tuleb patsienti jälgida arsti äranägemisel. Nõustage patsiente, et nad jääksid kvalifitseeritud raviasutuse lähedusse vähemalt 4 nädalaks pärast infusiooni, ja pöörduksid kohe arsti poole, kui tekivad neuroloogilise toksilisuse nähud või sümptomid. Lähtuvalt reaktsiooni raskusastmest tuleb kaaluda eluliste näitajate ja organite funktsiooni jälgimist.

Patsiente, kellel tekib 2. või kõrgema astme neuroloogiline toksilisus, tuleb jälgida pideva südame telemeetria ja pulssoksümeetria abil. Raskete või eluohtlike neuroloogilise toksilisuse korral anda toetavat intensiivravi. 2. või kõrgema astme kõrvaltoimete korral tuleb kliinilise näidustuse korral kaaluda mittesedatiivseid krambivastaseid ravimeid. Yescarta'ga ravitud patsientidel esinevate neuroloogiliste kõrvaltoimete leevendamiseks on välja töötatud ravialgoritmid. Need hõlmavad totsilizumabi (kaasuva CRS-i korral) ja/või kortikosteroidide kasutamist mõõdukate, raskete või eluohtlike neuroloogiliste kõrvaltoimete puhul, mis on kokku võetud tabelis 2.

Tabel 2. Neuroloogiliste kõrvaltoimete astmed ja ravijuhised

Hinnanguline aste	Kaasuv CRS	Kaasuva CRS-ita
2. aste	Manustada totsilizumabi 2. astme CRS-i raviks vastavalt tabelile 1. Kui 24 tunni jooksul alates totsilizumabravi alustamisest ei ole seisund paranenud, manustada deksametasooni 10 mg intravenoosselt iga 6 tunni järel, kui teisi kortikosteroide juba ei võeta. Jätkata deksametasooni kasutamist, kuni juhtum on 1. astme raskusastmega või alla selle, seejärel vähendada annust 3 päeva jooksul.	Manustada deksametasooni 10 mg intravenoosselt iga 6 tunni järel. Jätkata deksametasooni kasutamist, kuni juhtum on 1. astme raskusastmega või alla selle, seejärel vähendada annust 3 päeva jooksul.
	Krambihoogude profülaktikaks kaaluda mittesedatiivseid krambivastaseid ravimeid (nt levetiratsetaami).	
3. aste	Manustada totsilizumabi 2. astme CRS-i raviks vastavalt tabelile 1. Lisaks manustada deksametasooni 10 mg intravenoosselt koos totsilizumabi esimese annusega ning korrata annust iga 6 tunni järel. Jätkata deksametasooni kasutamist, kuni juhtum on 1. astme raskusastmega või alla selle, seejärel vähendada annust 3 päeva jooksul.	Manustada deksametasooni 10 mg intravenoosselt iga 6 tunni järel. Jätkata deksametasooni kasutamist, kuni juhtum on 1. astme raskusastmega või alla selle, seejärel vähendada annust 3 päeva jooksul.
	Krambihoogude profülaktikaks kaaluda mittesedatiivseid krambivastaseid ravimeid (nt levetiratsetaami).	
4. aste	Manustada totsilizumabi 2. astme CRS-i raviks vastavalt tabelile 1. Manustada metüülprednisolooni 1000 mg intravenoosselt ööpäevas koos totsilizumabi esimese annusega ning jätkata metüülprednisolooni manustamist 1000 mg intravenoosselt ööpäevas veel 2 ööpäeva; paranemise korral jätkata ülaltoodud kirjelduse järgi.	Manustada metüülprednisolooni 1000 mg intravenoosselt ööpäevas 3 päeva jooksul; kui seisund paraneb, siis jätkata ülalkirjeldatud viisil.
	Krambihoogude profülaktikaks kaaluda mittesedatiivseid krambivastaseid ravimeid (nt levetiratsetaami).	

Infektsioonid ja febrilne neutropeenia

Yescarta'ga koos on väga sageli täheldatud raskete infektsioonide esinemist (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb Yescarta infusiooni eel, ajal ja järel jälgida infektsioonide nähtude ja sümptomite suhtes ning vastavalt ravida. Profülaktilisi antimikroobseid ravimeid tuleb manustada vastavalt asutuses kehtivatele tavajuhistele.

Pärast Yescarta infusiooni on patsientidel täheldatud febrilset neutropeeniat (vt lõik 4.8), mis võib kaasneda CRS-iga. Febrilse neutropeenia korral hinnake infektsiooni suhtes ning ravige laiaspektriliste antibiootikumide, vedelike ja muu toetava raviga, vastavalt meditsiinilisele näidustusele.

HBV reaktivatsioon

B-rakkude vastu suunatud ravimeid saavatel patsientidel võib tekkida HBV reaktivatsioon, mis teatud juhtudel võib lõppeda fulminantse hepatiidi, maksapuudulikkuse ja surmaga. Enne rakkude kogumist Yescarta tootmiseks tuleb kooskõlas kliiniliste juhustega skriinida HBV, HCV ja HIV suhtes.

Pikaajalised tsütopeeniad

Pärast lümfotsüüte vähendavat keemiaravi ja Yescarta infusiooni võib tsütopeenia patsientidel püsida mitu nädalat. Pärast Yescarta infusiooni tekkisid väga sageli 3. või kõrgema astme pikaajalised tsütopeeniad, sh trombotsütopeenia, neutropeenia ja aneemia. Pärast Yescarta infusiooni tuleb jälgida vererakkude arve.

Hüpopogammaglobulineemia

Yescarta-ravi saavatel patsientidel võib tekkida B-rakkude aplaasia, mis viib hüpopogammaglobulineemiani. Yescarta'ga ravitud patsientidel on väga sageli täheldatud hüpopogammaglobulineemiat. Pärast Yescarta-ravi tuleb jälgida immunoglobuliinide taset ning rakendada ennetusmeetmeid infektsioonide vältimiseks, antibiootikumprofülaktikat ja immunoglobuliinide asendusravi.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Yescarta infusiooniga seoses võivad tekkida allergilised reaktsioonid. Rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaksis, võivad olla tingitud Yescarta's sisalduvast dimetüülsulfoksiidist (DMSO) või gentamütsiini jääkidest.

Sekundaarsed pahaloomulised kasvaja

Yescarta'ga ravitavatel patsientidel võivad tekkida sekundaarsed pahaloomulised kasvaja. Jälgige patsiente elukestvalt sekundaarsete pahaloomuliste kasvaja suhtes. Sekundaarse pahaloomulise kasvaja tekkimisel võtke ettevõttega ühendust, et saada juhiseid, kuidas patsiendilt testimiseks proove koguda.

Tuumori lüüsi sündroom (*Tumour lysis syndrome, TLS*)

Aeg-ajalt on täheldatud TLS-i, mis võib olla raske. TLS-i riski vähendamiseks peavad patsiendid, kellel on tõusnud kusihappesisaldus või suur kasvajakoomus, saama enne Yescarta infusiooni allopurinooli või mõnd muud profülaktilist vahendit. Jälgida tuleb TLS-i nähtude ja sümptomite suhtes ning juhtumeid ravida tavapäraste ravisuuniste kohaselt.

Varasem ravi anti-CD19-ga

Yescarta kasutamise kogemused patsientidel, kes on saanud varasemat CD19-le suunatud ravi, on piiratud. Yescarta ei ole soovitatav, kui patsiendil on taastekkinud CD19-negatiivne haigus pärast eelnevat CD19-vastast ravi.

Abiained

See ravimpreparaat sisaldab umbes 300 mg naatriumi infusiooni kohta, mis on võrdne 15% WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Yescarta'ga ei ole koostoimeuringuid läbi viidud.

Elusvaktsiinid

Viraalsete elusvaktsiinidega immuniseerimise ohutust Yescarta-ravi ajal või järel ei ole uuritud. Vaktsineerimine viiruste elusvaktsiinidega ei ole soovitatav vähemalt 6 nädalat enne lümfodepletsiooni põhjustava kemoterapia algust, Yescarta-ravi ajal ning kuni Yescarta-ravile järgneva immuunsüsteemi taastumiseni.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Viljastumisvõimelised naised / Kontratseptsioon

Enne Yescarta-ravi alustamist tuleb rasestumisvõimelistel naistel välistada rasedus.

Teavet tõhusate rasestumisvastaste vahendite vajaduse kohta lümfotsüüte vähendavat keemiaravi saavatel patsientidel leiate lümfotsüüte vähendava keemiaravi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kokkupuute kohta on andmeid ebapiisavalt soovitude andmiseks rasestumisvastaste vahendite kasutamise kestuse osas peale ravi Yescarta'ga.

Rasedus

Yescarta kasutamise kohta rasedatel naistel andmed puuduvad. Yescarta'ga ei ole läbi viidud reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse loomkatseid hindamiseks, kas see võib rasedale naisele manustamise korral põhjustada lootekahjustusi (vt lõik 5.3).

Ei ole teada, kas Yescarta võib üle kanduda lootele. Toimemehhanismist lähtuvalt on tõenäoline, et kui üle kantud rakud läbivad platsenta, võivad nad põhjustada lootetoksilisust, sh B-rakulist lümfotsütopeeniat. Seepärast ei ole Yescarta soovitatav rasedatele naistele ega viljastumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Rasedaid naisi tuleb teavitada võimalikest riskidest lootele. Rasestumist pärast Yescarta-ravi tuleb arutada raviarstiga.

Kaaluda tuleb Yescarta-ravi saanud emade vastusündinutel immunoglobuliinide ja B-rakkude sisalduse määramist.

Imetamine

Ei ole teada, kas Yescarta eritub rinnapiima või võib üle kanduda imikule. Imetavaid naisi tuleb teavitada võimalikust riskist lapsele.

Fertiilsus

Yescarta toime kohta fertiilsusele kliinilised andmed puuduvad. Toimet meeste ja naiste fertiilsusele ei ole loomkatsetega hinnatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Yescarta mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Neuroloogiliste toimete, sh vaimse seisundi muutuste ja krampihoogude võimaluse tõttu peavad patsiendid hoiduma auto juhtimisest ja raskete masinate või potentsiaalselt ohtlike seadmete käsitlemisest vähemalt 8 nädalat pärast infusiooni või kuni neuroloogiliste kõrvaltoimete kadumiseni.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Selles lõigus kirjeldatud ohutusandmed kajastavad kokkupuudet Yescarta'ga uuringus ZUMA-1, I/II faasi uuringus, kus 108 retsidiveerunud/refraktaarse B-rakulise mitte-Hodgkini lümfoomiga (NHL) patsienti said CAR-positiivseid T-rakke kehakaalul põhinevas soovitatud annuses. Järelkontrolli mediaanne kestus oli 27,4 kuud.

Kõige olulisemad ja sagedamini esinevad kõrvaltoimed olid tsütokiini vabanemise sündroom (93%), entsefalopaatia (58%) ja infektsioonid (39%).

Rasked kõrvaltoimed esinesid 56% patsientidest. Kõige sagedamini esinevad rasked kõrvaltoimed olid entsefalopaatia (22%), määramata patogeeni infektsioonid (16%), bakteriaalsed infektsioonid (6%), febrilne neutropeenia (6%), viirusinfektsioonid (5%) ja püreeksia (5%).

Kõige sagedamini esinevad 3. või kõrgema astme kõrvaltoimed olid entsefalopaatia (31%), määramata patogeeni infektsioon (19%), CRS (11%), bakteriaalne infektsioon (9%), afaasia (7%), viirusinfektsioon (6%), deliirium (6%), hüpotensioon (6%) ja hüpertensioon (6%).

Kõrvaltoimete koondtabel

Teatatud kõrvaltoimed on toodud allpool. Kliinilistes uuringutes esinenud ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Yescarta'ga täheldatud ravimi kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid		
	Väga sage	Määramata patogeeni infektsioonid Viirusinfektsioonid Bakteriaalsed infektsioonid
	Sage	Seeninfektsioonid
Vere ja lümfisüsteemi häired		
	Väga sage	Leukopeenia Neutropeenia Aneemia Trombotsütopeenia
	Sage	Koagulopaatia

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Immuunsüsteemi häired		
	Väga sage	Tsütokiinide vabanemise sündroom Hüpogammaglobulineemia
	Sage	Ülitundlikkus Hemofagotsütaarne histiotsütoos
Ainevahetus- ja toitumishäired		
	Väga sage	Dehüdratsioon Vähenenud söögiisu Hüpfosfateemia Hüponatreemia Kehakaalu langus
	Sage	Hüpokaltseemia Hüpoalbumineemia
Psühhiaatrilised häired		
	Väga sage	Deliirium Ärevus
	Sage	Insomnia
Närvisüsteemi häired		
	Väga sage	Entsefalopaatia Peavalu Treemor Pearinglus Afaasia
	Sage	Ataksia Neuropaatia Krambihood Düskalkuulia Müokloonus
	Aeg-ajalt	Seljaaju turse Müeliit Kvadripleegia
Südame häired		
	Väga sage	Tahhükardia Arütmia
	Sage	Südame seiskumine Südamepuudulikkus
Vaskulaarsed häired		
	Väga sage	Hüpotensioon Hüpertensioon
	Sage	Tromboos Kapillaaride lekke sündroom
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
	Väga sage	Köha Düspnoe Hüpoksia Pleuraefusioon
	Sage	Kopsuödeem
Seedetrakti häired		
	Väga sage	Kõhulahtisus Iiveldus Oksendamine Kõhukinnisus Kõhuvalu Suukuivus
	Sage	Düsfaagia*

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
	Sage	Lööve
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused		
	Väga sage	Motoorne düsfunktsioon Valu jäsemetes Seljavalu Artralgia Lihavalu
Neerude ja kuseteede häired		
	Sage	Neerupuudulikkus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
	Väga sage	Väsimus Püreeksia Tursed Külmavärinad
Uuringud		
	Väga sage	Alaniini aminotransferaasi tõus Aspartaadi aminotransferaasi tõus
	Sage	Suurenenud bilirubiinisaldus

Tabelis 3 on toodud ainult tsütopeniid, millega kaasnesid (i) uued või halvenenud kliinilised tüsistused või (ii) mis vajasisid ravi või (iii) mille puhul oli vajalik olemasoleva ravi kohandamine.

* Düsfaagiat on esinenud neuroloogilise toksilisuse ja entsefalopaatia korral.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tsütokiinide vabanemise sündroom

CRS esines 93% patsientidest. Üheteistkümmel protsendil (11%) patsientidest esines 3. või kõrgema astme (raske, eluohtlik ja surmaga lõppev) CRS. Mediaanaeg kuni ilmnemiseni oli 2 päeva (vahemik 1...12 päeva) ning mediaanaeg lahenemiseni oli 7 päeva (vahemikus 2...29 päeva). Üheksakümmend kaheksa (98%) protsenti patsientidest paranes CRS-ist.

Kõige sagedasemad CRS-iga seotud nähud või sümptomid olid püreeksia (83%), hüpotensioon (44%), tahhükardia (24%), hüpoksia (23%) ja külmavärinad (20%). Rasked kõrvaltoimed, mida võib CRS-iga seostada, olid äge neerukahjustus, kodade fibrillatsioon, ventrikulaarne tahhükardia, südame seiskumine, südamepuudulikkus, kapillaaride lekke sündroom, hüpotensioon, hüpoksia ja HLH/MAS. Jälgimis- ja ravijuhiseid vt lõik 4.4.

Neuroloogilised kõrvaltoimed

Neuroloogilised kõrvaltoimed esinesid 67% patsientidest. Kolmekümne kahel protsendil (32%) patsientidest esinesid 3. või kõrgema astme (raske või eluohtlik) kõrvaltoimed. Mediaanaeg ilmnemiseni oli 5 päeva (vahemik 1...17 päeva). Mediaanaeg lahenemiseni oli 13 päeva (vahemik 1...191 päeva). Enamik patsientidest paranes neuroloogilistest kõrvaltoimetest, välja arvatud 4 patsienti, kellel olid surres jätkuvad neuroloogilised kõrvaltoimed; surm oli tingitud muudest põhjustest.

Kõige sagedasemad neuroloogiliste kõrvaltoimetega seotud nähud või sümptomid olid entsefalopaatia (58%), peavalu (40%), treemor (31%), pearinglus (21%), afaasia (18%) ja deliirium (17%).

Patsientidel, kellele on manustatud Yescarta't, on teatatud rasketest kõrvaltoimetest, sh entsefalopatiast (22%), afaasiast (4%), deliiriumist (4%) ja krampihoogudest (1%).

Muid neuroloogilisi kõrvaltoimeid on kliinilistes uuringutes harvemini esinenud ning need olid muu hulgas düsfaagia (5%), müeliit (0,2%) ja kvadripleegia (0,2%).

Seoses neuroloogilise toksilisusega esines turuletulekujärgselt seljaaju turset.

Jälgimis- ja ravijuhiseid vt lõik 4.4.

Febriilne neutropeenia ja infektsioonid

Febriilset neutropeeniat täheldati pärast Yescarta infusiooni 36% patsientidest. Infektsioonid esinesid ZUMA-1 uuringus 39% patsientidest. 3. või kõrgema astme (rasked, eluohtlikud või surmaga lõppenud) infektsioonid esinesid 26% patsientidest. 3. või kõrgema astme määramata patogeeniga, bakteriaalsed ja viraalsed infektsioonid esinesid vastavalt 19%, 9% ja 6% patsientidest. Kõige sagedamini esinesid infektsioonid hingamisteedes. Jälgimis- ja ravijuhiseid vt lõik 4.4.

Pikaajalised tsütopeeniad

3. või kõrgema astme neutropeenia (sh febriilne neutropeenia), aneemia ja trombotsütopeenia esinesid vastavalt 80%, 45% ja 40% patsientidest. Pikaajaline (30. päevani kestev või 30. päeval või hiljem algav) 3. või kõrgema astme neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia esinesid vastavalt 26%, 24% ja 10% patsientidest. 3. või kõrgema astme neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia esinesid pärast 93. päeva vastavalt 11%, 7% ja 3% patsientidest. Ravijuhiseid vt lõik 4.4.

Hüpopogammaglobulineemia

ZUMA-1 uuringus esines hüpopogammaglobulineemia 16% patsientidest. Kumulatiivselt said 33 patsienti 108st (31%) 24. kuu analüüsi ajal intravenoosset immunoglobuliinravi. Ravijuhiseid vt lõik 4.4.

Immunogeensus

Yescarta immunogeensusust on hinnatud immunoensüümmeetodil (ELISA), et tuvastada FMC63, algse anti-CD19 CAR antikeha vastaseid seonduvaid antikehasid. Kolm patsienti andsid enne Yescarta-ravi positiivse FMC63 proovi. Nende antikehade mõju tõhususele või ohutusele ei olnud täheldatav.

Patsientide erirühm

Yescarta manustamisega patsientidele vanuses ≥ 75 aastat on kogemused piiratud. Üldiselt olid ohutus ja tõhusus Yescarta-ravi saanud ≥ 65 aasta vanustel ja < 65 aasta vanustel patsientidel sarnased. Ida Koostöö Onkoloogiagrupi (ECOG) 0 ja 1 ning soo alusel olid patsientide tulemused ühtlased.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Yescarta üleannustamise nähtude kohta puuduvad andmed.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised kasvjavastased ained, ATC-kood: ei ole veel omistatud

Toimemehhanism

Yescarta on laboris valmistatud autoloogsete T-rakkude immunoterapeutiline toode, mis seondub CD19 ekspresseerivate vähirakkude ning normaalsete B-rakkudega. Pärast anti-CD19 CAR T-raku seondumist CD19 ekspresseerivate sihtrakkudega aktiveerivad CD28 ja CD3-dzeeta kostimuleerivad domeenid allasuunas asuvad signaalikaskaadid, mis viivad T-rakkude aktiveerumise, leviku, efektorfunktsioonide omandamise ja põletikuliste tsütokiinide ja kemokiinide sekretsioonini. See juhtumite jada viib SD19 ekspresseerivate sihtrakkude apoptoosi ja nekroosini.

Farmakodünaamilised toimed

ZUMA-1 uuringu II faasis hinnati pärast Yescarta infusiooni farmakodünaamilisi reaktsioone 4-nädalase intervalliga, mõõtes tsütokiinide, kemokiinide ja muude veremolekulide mõõduvat tõusu. Analüüsi tsütokiinide ja kemokiinide, nt IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ ja IL2R α tasemeid. Tõusu tipp hetk tuvastati esimese 14 päeva jooksul alates infusioonist ning tase jõudis tagasi algtasemeni reeglina 28 päeva jooksul.

Yescarta kasvavajalise sihttoime tõttu võib ravi järgselt eeldada B-rakkude aplaasia perioodi. Ravi eelisel tasemel hinnatavaid proove andnud 73-st patsiendist 40% näitas tuvastatavaid B-rakke; B-rakkude aplaasia, mida ravieelselt täheldati suuremal osal patsientidest, omistati varasematele ravidele. Pärast Yescarta'ga ravi tuvastatavate B-rakkudega patsientide osakaal vähenes: 20%-l olid tuvastatavad B-rakud 3. kuul ning 22% olid tuvastatavad B-rakud 6. kuul. B-rakkude taastumise algust märgati esmakordselt 9. kuul, kui 56%-l patsientidest olid tuvastatavad B-rakud. B-rakkude taastumise trend jätkus ajas, sest 64%-l patsientidest olid tuvastatavad B-rakud 18. kuul ning 77%-l patsientidest olid tuvastatavad B-rakud 24. kuul. Tähtis on märkida, et patsientide järelkontroll pärast progresseerumist ei olnud kohustuslik; seetõttu oli suurem osa hinnatavaid proove andnud patsientidest ravivastusega.

Tsütokiinitasemete ja CRS-i või neuroloogiliste juhtumite vaheliste seoste tuvastamiseks läbi viidud analüüsid näitasid, et IL-15 ja IL-6 kõrgem tase (tipptase ja AUC 1 kuu järel) seonduisid 3. astme või kõrgemate neuroloogiliste kõrvaltoimete ning 3. astme või kõrgema CRS-iga.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Difuusne B-suurrakkklümfoom (*diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL*), primaarne mediastinaalne B-suurrakkklümfoom (*primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL*) ja *DLBCL, mis tuleneb follikulaarsest lümfoomist (ZUMA-1)*

I/II faasi avatud mitmekesuselises üheharulises uuringus raviti Yescarta'ga kokku 108 patsienti, kellel oli retsidiveerunud või refraktaarne agressiivne B-rakuline NHL. Tõhusus põhines II faasi uuringus 101 patsiendil, sh histoloogiliselt kinnitatud DLBCL (n = 77), PMBCL (n = 8) või follikulaarsest lümfoomist tingitud DLBCL (n = 16), lähtuvalt WHO 2008. a klassifikatsioonist. ZUMA-1 uuringus hõlmas DLBCL patsiente, kellel oli teisiti täpsustamata (*not otherwise specified, NOS*) difuusne B-suurrakkklümfoom (DLBCL NOS), muid DLBCL-i alamtüüpe, ja kõrge riskiastme B-rakkklümfoom (*high-grade B-cell lymphoma, HGBCL*) lähtuvalt WHO 2006. a klassifikatsioonist. 47 patsienti hinnati MYC, BCL-2 ja BCL-6 seisundi suhtes. 30-l leiti olevat DLBCL kahekordne ekspressor (nii MYC kui ka BCL-2 valkude üleekspressioon); 5-l leiti olevat HGBCL koos MYC, BCL-2 või BCL-6 geeni ümberkorraldusega (kahe- ja kolmekordne), ja 2-l leiti olevat teisiti määratlemata HGBCL. 66 patsienti sobisid päritolurakkude klassifikatsiooniks (idutsenter B-rakuline (*germinal center B-cell type, GCB*) või aktiveeritud B-rakulist tüüpi (*activated B-cell type, ABC*) lümfoom). Neist 49 patsiendil oli GCB-tüüp ja 17 patsiendil ABC-tüüp.

Sobivad patsiendid olid 18-aastased või vanemad ning neil oli refraktaarne haigus, kusjuures refraktaarsus määratleti kui progresseeruva või stabiilse haiguse parim ravivastus viimasele raviliinile või haiguse progressioon 12 kuu jooksul pärast autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist (*autologous stem cell transplant, ASCT*). Kemoterapia suhtes refraktaarsed või pärast kaht või mitut süsteemset ravi liini retsidiveerunud patsiendid reeglina hematopoeetiliseks tüvirakkude transplantatsiooniks ei sobinud. Patsiendid peavad olema eelnevalt saanud vähemalt anti-CD20 antikehateraapiat ja antratsükliini sisaldavat raviskeemi. KNS-i lümfoomiga, varasema allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise (*stem cell transplantation, SCT*) või varasema anti-CD19 CAR või muu geenmuundatud T-raku teraapiatega patsiendid arvati uuringust välja. Uuringusse ei sobinud patsiendid, kellel oli olnud närvisüsteemi häireid (nt krambihood või tserebrovaskulaarne isheemia), südame väljutusmaht alla 50%, ruumiõhu hapnikusaturatsioon alla 92% või autoimmuunhaigus, mis nõudis süsteemset immunosupressiooni. Jälgimisperioodi mediaankestus oli 27,1 kuud (kestab edasi). Patsientide demograafiliste andmete kokkuvõtte on esitatud tabelis 4.

Tabel 4. ZUMA-1 II faasi demograafiliste andmete kokkuvõte (12 kuu analüüs)

Kategooria	Kõik leukafereesitud (ITT) Kohort 1 + 2 (n = 111)	Kõik ravitud (mITT) Kohort 1 + 2 (n = 101)
<i>Vanus (aastates)</i>		
Mediaan (min, max)	58 (23, 76)	58 (23, 76)
≥ 65	23%	24%
Meessoost	69%	67%
<i>Rass</i>		
Valgenahaline	85%	86%
Asiaat	4%	3%
Mustanahaline	4%	4%
<i>ECOG staatus</i>		
ECOG 0	41%	42%
ECOG 1	59%	58%
Varasemate ravide mediaanarv (min, max)	3 (1, 10)	3 (1, 10)
Refraktaarse haigusega patsiendid ≥ 2 varasema raviliiniga	77%	76%
Patsiendid, kellel oli retsidiiv 1 aasta jooksul alates ASCT-st	20%	21%
Patsiendid, kelle Rahvusvaheline Prognooosi Indeks on 3/4	46%	46%
III/IV astme haigusega patsiendid	85%	85%

Yescarta't manustati ühe infusioonina sihtannusega 2×10^6 anti-CD19 CAR T-rakku/kg pärast lümfotsüüte vähendavat keemiaravi (500 mg/m^2 intravenoosse tsüklofosfamiidi ja 30 mg/m^2 intravenoosse fludarabiini) manustamist 5., 4. ja 3. päeval enne Yescarta't. Ülemineku kemoterapia leukafereesi ja lümfotsüüte vähendava keemiaravi vahel ei olnud lubatud. Kõik patsiendid võeti jälgimiseks haiglasse vähemalt 7 päevaks pärast Yescarta infusiooni.

111 leukafereesi läbinud patsiendist said 101 Yescarta't. Üheksa patsienti ei saanud ravi, peamiselt progresseeruva haiguse või raskete kõrvalnähtude tekkimise tõttu pärast nimekirja kandmist ja enne rakkude manustamist. Üks patsient 111-st ei saanud toodet tootmistõrke tõttu. Mediaanaeg leukafereesist kuni toote tarnimiseni oli 17 päeva (vahemik: 14 kuni 51 päeva) ning mediaanaeg leukafereesist infusioonini oli 24 päeva (vahemik: 16 kuni 73 päeva). Mediaanannus oli $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-rakku kg kohta. ITT määratleti kui kõik patsiendid, kes läbisid leukafereesi, mITT määratleti kui kõik patsiendid, kes said Yescarta't.

Peamine tulemusnäitaja oli objektiivne ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR). Sekundaarsed tulemusnäitajad olid ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR), üldine elulemus (*overall survival*, OS) ja kõrvaltoimete raskusaste. ORR-i otsustati testida esimesel 92 ravitud patsiendil ja see oli oluliselt kõrgem kui eeldatud määr 20% ($P < 0,0001$).

mITT populatsioonil põhinevas primaarses analüüsis (minimaalne järelkontroll 6 kuud) oli sõltumatu ülevaatuskomisjoni poolt määratud ORR 72% ja täielik ravivastuse (*complete response*, CR) määr oli 51%. 12 kuu järelkontrolli analüüsis (tabel 5) oli ORR 72% ja CR määr oli 51%. Mediaanaeg ravivastuseni oli 1,0 kuud (vahemik: 0,8...6,3 kuud). DOR oli pikem patsientidel, kes saavutasid CR-i, võrreldes patsientidega, kelle parim ravivastus oli osaline (*partial response*, PR,). 52-st CR-i saavutanud patsiendist oli 7 patsiendil stabiilne haigus SD ning 9 patsiendil oli PR esmasel tuumori hindamisel ja nad läksid CR-ile üle alles 6,5. kuul. PMBCL-i ja follikulaarsest lümfoomist transformeerunud DLBCL-i ORR tulemused olid mõlemad 88%. CR määr oli vastavalt 75% ja 56%. ITT populatsiooni 111 patsiendi ORR oli 66% ja CR oli 47%. Muud tulemused olid sarnased mITT populatsioonile.

24 kuu järelkontrolli analüüsis, mis põhines mITT populatsioonil (sõltumatu läbivaatuskomitee tulemused), olid ORR-i ja CR-i tulemused vastavalt 74% ja 54%. Mediaanne aeg ravivastuseni oli 1,0 kuud (vahemik: 0,8 kuni 12,2 kuud). DOR oli pikem patsientidel, kes saavutasid CR-i, võrrelduna

parima PR ravivastusega patsientidega (tabel 5). 55 patsiendist, kes saavutasid CR-i, oli 7 patsiendil SD ja 10 patsiendil PR algsel kasvaja hindamisel, mis teises CR-iks hiljem, 12 kuud pärast Yescarta infusiooni. Ravivastuse mediaanset kestust ja üldist mediaanset elulemust ei ole saavutatud (tabel 5).

ZUMA-1 I faasis raviti 7 patsienti. Ravivastus oli viiel patsiendil, sh 4 CR-i. 12 kuu järelkontrolli analüüsi ajaks säilitasid 3 patsienti CR-i ka 24 kuud pärast Yescarta infusiooni. 24 kuu järelkontrolli analüüsi ajaks säilitasid need 3 patsienti CR-i 30 kuni 35 kuud pärast Yescarta infusiooni.

Tabel 5. II faasi ZUMA-1 uuringu efektiivsuse tulemuste kokkuvõte

Kategooria	Kõik leukaferesitid (ITT) Kohort 1 + 2 (n = 111)		Kõik ravitud (mITT) Kohort 1 + 2 (n = 101)	
	12 kuu analüüs	24 kuu analüüs	12 kuu analüüs	24 kuu analüüs
ORR (%) [95% CI]	66 (56, 75)	68 (58, 76)	72 (62, 81)	74 (65, 82)
CR (%)	47	50	51	54
Reaktsiooni kestus ^a , mediaan (vahemik) kuudes	14,0 (0,0; 17,3)	NE (0,0; 29,5)	14,0 (0,0; 17,3)	NE (0,0; 29,5)
Reaktsiooni kestus ^a , CR, mediaan (vahemik) kuudes	NE (0,4; 17,3)	NE (0,4; 29,5)	NE (0,4; 17,3)	NE (0,4; 29,5)
Üldine elulemus, mediaanne (kuudes) [95% CI]	17,4 (11,6; NE)	17,4 (11,6; NE)	NE (12,8; NE)	NE (12,8; NE)
6 kuu 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 kuu 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 kuu 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 kuu OS ([95% CI]	Ei kohaldu	47,7 (38,2; 56,7)	Ei kohaldu	50,5 (40,4; 59,7)

NE = pole hinnatav (mittesaavutatud)

a Vastuse kestvus oli tsenseeritud nende patsientide korral, kes vastuse ajal said SCT ravi.

Märkus: 12 kuu analüüsi mediaanne järelkontroll oli 15,1 kuud. 24 kuu mediaanne järelkontroll oli 27,1 kuud. OS on seotud ajaga alates leukaferesi kuupäevast (ITT) või Yescarta infusioonist (mITT) kuni surmani mis tahes põhjusel.

SCHOLAR-1

Viidi läbi retrospektiivne patsienditasandi koondanalüüs refraktaarse agressiivse NHL-i tulemustest (n = 636) (Crump et al, 2017), et saada kinnitust eelmäratletud 20% kontroll-ravivastuse tasemele ja ZUMA-1 tulemuste tõlgendamise ajaloolisele kontekstile. Analüüs hõlmas patsiente, kes ei näidanud ravivastust (SD või PD) viimasele raviliinile või kelle haigus retsiveerus 12 kuu jooksul pärast ASCT-d. Hinnati ravivastust ja elulemust pärast ravi olemasoleva standardraviga. ORR oli 26% [95% CI (21, 31)] ja CR-i määr 7% [95% CI (3, 15)], OS-i mediaan 6,3 kuud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Anti-CD19 CAR T-raku tiptasemed ilmnesid esimese 8 kuni 11 päeva jooksul pärast Yescarta infusiooni. Anti-CD19 CAR T-raku mediaanne tiptase veres (C_{max}) oli 38,3 rakku/ μ l (vahemik: 0,8 kuni 1513,7 rakku/ μ l), mis kahanes 1 kuu jooksul mediaanväärtuseks 2,1 rakku/ μ l (vahemik: 0 kuni 167,4 rakku/ μ l) ja 3 kuu jooksul mediaanväärtuseks 0,4 rakku/ μ l (vahemik 0 kuni 28,4 rakku/ μ l) pärast Yescarta infusiooni.

Vanus (vahemik 23 kuni 76 aastat) ja sugu ei mõjutanud oluliselt Yescarta AUC-d ja C_{max} -i.

Anti-CD19 CAR T-rakkude arv veres oli positiivselt seotud objektiivse ravivastusega (CR või PR). Anti-CD19 CAR T-rakkude C_{max} mediaantase ravivastusega patsientidel (n = 71) oli 216% suurem kui ravivastuseta patsientidel (n = 25) (43,6 rakku/ μ l versus 20,2 rakku/ μ l). AUC_{0-28 päev} mediaan

ravivastusega patsientidel (n = 71) oli 253% suurem kui ravivastuseta patsientidel (n = 25) (562,0 päeva × rakku/μl *versus* 222,0 päeva × rakku/μl).

Yescarta koosneb inimese autoloogsetest T-rakkudest. Eeldatavateks ainevahetusproduktideks on tüüpilised rakkude lagunemise produktid, mis tulenevad tavapäraest rakkude kliirensi mehhanismidest. Seega kaovad infundeeritud CAR T-rakud eeldatavalt aja jooksul. Anti-CD19 CAR T-rakkude tasemed vähenesid pärast infusiooni 3. kuuks tausttaseme suunas. Yescarta uuringuid ei viidud läbi maksa- ja neerukahjustusega patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Yescarta koosneb inimeste laboris valmistatud T-rakkudest, seega puuduvad representatiivsed *in vitro* analüüsid, *ex vivo* mudelid või *in vivo* mudelid, mis suudaksid täpselt hinnata inimravimi toksikoloogilisi omadusi. Seetõttu ei tehtud ravimiarenduses traditsiooniliselt kasutatavaid toksikoloogiuuringuid.

Yescarta'ga ei ole läbi viidud kartsinogeensuse või genotoksilisuse uuringuid.

Yescarta toime kohta fertiilsusele, reproduktioonile ja arengule ei ole uuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Cryostor CS10
Naatriumkloriid
Humaanalbumiin

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimpreparaatidega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Yescarta on stabiilne kuni 1 aasta, kui seda säilitatakse külmutatult vedellämmastiku aurufaasis (≤ -150 °C).

Pärast sulatamist on Yescarta stabiilne kuni 3 tundi toatemperatuuril (20 °C kuni 25 °C). Yescarta infusioon peab algama 30 minuti jooksul alates sulatamise lõpetamisest ja Yescarta infusiooni kogukestus ei tohi ületada 30 minutit. Sulatatud toodet ei tohi uuesti külmutada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Yescarta kotte tuleb hoida vedellämmastiku (≤ -150 °C) aurufaasis ning Yescarta peab jääma külmutatuks seni, kuni patsient on raviks valmis, et tagada eluvõimeliste elusate autoloogsete rakkude manustamine patsiendile.

Säilitamistingimusi pärast ravimpreparaadi sulatamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Etüleenvinüülatsetaadist külmsäilituskott koos suletud lisamisvooliku ja kahe vaba piigipordiga; sisaldab umbes 68 ml rakudispersiooni.

Iga külmsäilituskott on eraldi pakitud tarnekassetti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kiiritusravi võib põhjustada toote inaktiveerumist.

Ettevaatusabinõud ravimpreparaadi transpordiks ja hävitamiseks

Yescarta't tuleb raviasutuses transportida suletud, purunemis- ja lekkekindlates mahutites.

Yescarta sisaldab geenmuundatud inimese vererakke. Kasutamata ravimpreparaatide või jäätmematerjalide puhul tuleb järgida kehtivaid kohalikke bioloogiliste jäätmete käsitlemise nõudeid. Kõiki materjale, mis on olnud kokkupuutes Yescarta'ga (tahked ja vedelad jäätmed) tuleb käidelda ja hävitada kooskõlas kohalike bioloogiliste jäätmete käitlemise nõuetega.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1299/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. august 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

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

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Põhielemendid:

Totsilizumabi saadavus ja keskuse kvalifikatsioon

Yescarta-raviga seotud riskide minimeerimiseks peab müügiloa hoidja tagama, et haiglad ja nendega seotud keskused, kus Yescarta't väljastatakse, on saanud eriväljaõppe kooskõlas kokkulepitud jaotusprogrammiga.

Müügiloa hoidja peab tagama, et keskustes on enne patsientide ravimist kohapeal takistusteta kättesaadav vähemalt üks annus tosilizumabi iga patsiendi kohta CRS-i raviks. Haiglatel peab olema juurdepääs täiendavale tosilizumabi annusele 8 tunni jooksul pärast iga eelmist annust.

Yescarta't tarnitakse üksnes haiglatesse ja nendega seotud keskustesse, mis on kvalifitseeritud, ja üksnes juhul, kui raviga seotud tervishoiutöötajad on läbinud koolitusprogrammi.

Koolitusprogramm – enne Yescarta müügiletoomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja kohaliku pädeva asutusega kokku leppima koolitusmaterjalide sisu ja vormis.

Tervishoiutöötajate koolitusprogramm

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus Yescarta't turustatakse, saavad kõik tervishoiutöötajad, kes Yescarta't eeldatavalt välja kirjutavad, väljastavad ja manustavad, suunisdokumendid, mis:

- aitavad tuvastada tsütokiini vabanemise sündroomi või raskete neuroloogiliste kõrvaltoimetega patsiente
- aitavad kirjeldavad tsütokiini vabanemise sündroomi ja raske neuroloogiliste kõrvaltoimete ravi
- tagavad tsütokiini vabanemise sündroomi ja raskete neuroloogiliste kõrvaltoimete piisava jälgimise
- soodustavad asjakohase info patsientideni jõudmist
- tagavad, et kõrvaltoimetest teatatakse piisaval määral ja õigesti
- annavad üksikasjalikke juhiseid sulatamisprotsessi kohta
- aitavad tagada, et enne patsiendi ravimist on kohapeal olemas vähemalt üks annus tosilizumabi iga patsiendi kohta.

Patsientide koolitusprogramm

Et teavitada patsiente ning selgitada

- Yescarta'ga seonduvate tsütokiini vabanemise sündroomi ja raskete neuroloogiliste kõrvaltoimete riske
- vajadusest teatada sümptomitest kohe raviarstile

- vajadusest jääda Yescarta't manustanud asutuse lähedusse vähemalt 4 nädalaks pärast Yescarta infusiooni
- vajadusest kanda kogu aeg kaasas patsiendi infokaarti.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuuring: et hinnata turuletuleku järgselt ohutusprofiili, sh pikaajalist ohutust B-lümfotsüütide maliigsustega patsientidel, keda ravitakse aksikabtagentsiloleutseeliga, peab taotleja läbi viima ja esitama registril põhineva uuringu.	<ul style="list-style-type: none"> •Aruannete uuendused: iga-aastased ohutusaruanded ning 5 aasta tagant vahearuanded. •Uuringutulemuste lõpparuanne: detsember 2038.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (KASSETT)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Yescarta, $0,4 - 2 \times 10^8$ rakku infusioonidispersioon
aksikabtageentsiloleutseel (CAR+ eluvõimelised T-rakud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Autoloogsed T-rakud, mis on transdutseeritud retroviirusvektoriga, mis kodeerib CD19-vastast ning CD28/CD3-dzeeta kimäärset antigeeni retseptorit sihtannuses 2×10^6 anti-CD19 CAR-positiivset T-rakku/kg.

3. ABIAINED

Abiained: Cryostor CS10, humaanalbumiin, naatriumkloriid. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersioon

Üks steriilne infusioonikott.

Sisu: umbes 68 ml rakudispersiooni.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Mitte kiiritada.

Ainult intravenosseks kasutamiseks.

Sulatamise ajal liigutage koti sisu õrnalt.

MITTE kasutada leukotsüüte vähendavat filtrit.

STOPP! Enne infusiooni kontrollige üle patsiendi isik.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Säilitada külmutatult vedellämmastiku aurufaasis ≤ -150 °C.
Uuesti mitte külmutada.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Sisaldab geenmuundatud rakke.
Hävitada vastavalt kohalikele bioloogiliste jäätmete käitlemise nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1299/001

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Partii nr:
Kite patsiendi ID:
Täiendav patsiendi ID:
Patsiendi nimi:
Patsiendi sünnikuupäev:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

INFUSIOONIKOTT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Yescarta $0,4 - 2 \times 10^8$ rakku infusioonidispersioon
aksikabtagentsiloleutseel (CAR+ eluvõimelised T-rakud)
Ainult intravenoosseks kasutamiseks.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Partii nr:
Kite patsiendi ID:
Täiendav patsiendi ID:
Patsiendi nimi: Patsiendi sünnikuupäev:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Üks steriilne infusioonikott.
Sisu: umbes 68 ml rakudispersiooni.

6. MUU

Ainult autoloogseks kasutamiseks.
Kontrollige patsiendi ID-d.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Yescarta 0,4 – 2 × 10⁸ rakku infusioonidispersioon aksikabtagentsiloleutseel (CAR+ eluvõimelised T-rakud)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Teie arst annab teile patsiendi infokaardi. Lugege see hoolikalt läbi ja järgige sellel olevaid juhiseid.
- Näidake patsiendi infokaarti alati arstile või õele, kui neid külastate, või kui lähete haiglasse.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Yescarta ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Yescarta kasutamist
3. Kuidas Yescarta't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Yescarta't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Yescarta ja milleks seda kasutatakse

Yescarta on geenmuundatud rakuteraapia ravim.

Yescarta valmistatakse spetsiaalselt teile teie enda valgetest verelibledest ühekordseks manustamiseks. Seda manustatakse infusioonina (*tilgutiga*) veeni (*intravenoosselt*).

Sellega ravitakse agressiivseid seisundeid täiskasvanutel, kellel on difuusne B-suurrakkloom (DLBCL) ja primaarne mediastinaalne B-suurrakkloom (PMBCL), mis ründavad teie lümfikude (osa immuunsüsteemist), mis mõjutab teid tüüpi valgeid vereliblesid nimega B-lümfotsüüdid ja teisi teie keha organeid. Teie kudedes koguneb liiga palju neid anomaalseid valgeid vereliblesid ja see ongi teie võimalike sümptomite põhjus. Sellega ravitakse neid haigusi, kui muud saadaolevad ravimid teile enam ei mõju.

2. Mida on vaja teada enne Yescarta kasutamist

Teile ei tohi Yescarta't anda, kui olete selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui arvate, et võite olla allergiline, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Yescarta't tehakse teie oma valgetest verelibledest ja seda tohib anda vaid teile.

Enne, kui teile antakse Yescarta't, öelge oma arstile, kui teil:

- Esineb probleeme närvisüsteemiga (nt hood, rabandus, mälukadu).
- Esineb neeruprobleeme.
- On madal vererakkude arv.
- On viimase 4 kuu jooksul tehtud tüvirakkude siirdamist.

- On esinenud probleeme kopsude, südame või vererõhuga (madal või kõrge).
- Esinevad siirik-peremehe-vastu reaktsiooni nähud või sümptomid. Selle põhjuseks on siiratud rakud, mis ründavad teie keha ning põhjustavad selliseid sümptomeid nagu lööve, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja veri väljaheites.
- Täheledatakse vähi sümptomite ägenemist. Kui teil on lümfoom, võivad nendeks olla palavik, nõrkustunne, öine higistamine ja ootamatu kaalukaotus.
- Esineb infektsioon. Infektsioon tuleb enne Yescarta infusiooni välja ravida.
- On B-hepatiidi, C-hepatiidi või inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsioon.

Kui midagi ülaltoodust käib teie kohta (või te ei ole kindel), siis rääkige oma arstiga, enne kui teile antakse Yescarta't.

Analüüsid ja kontrollid

Enne, kui teile antakse Yescarta't, teeb teie arst järgmist:

- Kontrollib teie kopsu, südant ja vererõhku.
- Otsib infektsiooni märke; kõik infektsioonid tuleb enne Yescarta andmist välja ravida.
- Kontrollib, ega teie vähk ei ägene.
- Otsib märke siirik-peremehe-vastu reaktsioonist, mis võib tekkida pärast siirdamist.
- Kontrollib teie verd kusihappesisalduse ja vähirakkude arvu osas. See näitab, kas teil võib tekkida tuumori lüüsi sündroom. Teile võidakse anda ravimeid selle haiguse ennetamiseks.
- Kontrollib teid B-hepatiidi, C-hepatiidi ja HIV-infektsiooni osas.
- Kontrollib, kas teid on viimase 6 nädala jooksul vaktsineeritud või kas te kavatsete end lähikuudel vaktsineerida.

Pärast seda, kui teile antakse Yescarta't

Teatage oma arstile või meditsiiniõele kohe, kui teil esinevad järgmised sümptomid.

- Kül maväri n ad, äärmuslik väsimus, nõrkus, pearinglus, peavalu, köha, hingamisraskused või kiire südame töö, mis võivad olla tsütokiini vabanemise sündroomi sümptomiteks. Mõõtkte 3...4 nädala jooksul pärast Yescarta-ravi kaks korda päevas oma kehatemperatuuri. Kui teie temperatuur on kõrge, pöörduge kohe arsti poole.
- Krambid, värisemine, kõneraskused või -häired, teadvuse kadu või vähenenud teadvuse tase, segadustunne ja orientatsioonihäire, tasakaalu- või koordinatsioonikadu.
- Palavik, mis võib olla infektsiooni sümptom.
- Äärmuslik väsimus, nõrkus ja hingamisraskused, mis võivad olla punaste vereliblede puudumise sümptomid.
- Varasemast kergem veritsemine või verevalumite tekkimine, mis võivad olla vereliistakute nimeliste vererakkude vähesuse sümptomiteks.

Teie arst kontrollib regulaarselt teie vereanalüüside tulemusi, sest vererakkude ja muude vere koostisosade arv võib väheneda.

Ärge annetage verd, organeid, kudesid ega rakke siirdamiseks.

Kui midagi ülal loetletust kehtib teie kohta (või te kahtlustate seda), rääkige enne Yescarta saamist oma arsti või meditsiiniõega. Teie arst peab võib-olla Yescarta-ravi ajal rakendama erimeetmeid.

Teatud juhtudel ei ole võimalik planeeritud Yescarta-ravi läbi viia. Näiteks:

- kui Yescarta-ravi viibib üle 2 nädala pärast seda, kui saite ettevalmistavat kemoterapiat, peate te võib-olla saama uue ettevalmistava kemoterapia.

Lapsed ja noorukid

Yescarta't ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta.

Muud ravimid ja Yescarta

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Enne kui teile antakse Yescarta't, teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate mingeid ravimeid, mis nõrgestavad teie immuunsüsteemi, näiteks kortikosteroide, sest neil ravimitel võivad tekkida koostoimed Yescarta'ga.

Eeskätt ei tohi te saada teatud vaktsiine, mida nimetatakse elusvaktsiinideks:

- 6 nädala jooksul enne lühikest keemiaravi (mida nimetatakse lümfotsüüte vähendavaks keemiaraviks), mis valmistab teie keha ette Yescarta rakkudeks.
- Yescarta-ravi ajal.
- Pärast ravi, kui immuunsüsteem taastub.

Rääkige oma arstile, kui teil on vaja teatud vaktsiine saada.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi saamist nõu oma arsti või meditsiiniõega. Selle põhjuseks on asjaolu, et Yescarta toime rasedatele või imetavatele naistele ei ole teada ja see võib kahjustada teie sündimata last või imikut.

- Kui te olete rase või arvate, et võite olla rase pärast Yescarta-ravi, siis rääkige kohe oma arstiga.
- Teile tehakse enne ravi algust rasedustest. Yescarta't võib teile anda vaid siis, kui tulemused näitavad, et te ei ole rase.

Kui te olete saanud Yescarta't, siis pidage raseduse osas nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõni inimene võib pärast Yescarta saamist tunda end väsinuna, tekkida võib pearinglus või värinad. Kui teil tekivad need nähud, siis ärge juhtige autot ega kasutage raskeid masinaid kuni vähemalt 8 nädalat pärast infusiooni või kuni arst ütleb teile, et olete täielikult taastunud.

Yescarta sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab igas täisinfusioonis 300 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa). See on võrdne 15%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Yescarta't manustatakse

Yescarta't manustab teile alati tervishoiutöötaja.

- Kuna Yescarta on valmistatud teie oma valgetest vererakkudest, kogutakse teie rakud teie ravimi valmistamiseks teilt endalt. Teie arst võtab teilt veeni paigutatud kateetriga veidi verd (seda protseduuri nimetatakse leukaafereesiks). Osa teie valgetest verelibledest eraldatakse teie verest ning ülejäänud veri suunatakse teile veeni tagasi. Selleks kulub 3 kuni 6 tundi ja seda võib olla vaja korrata.
- Teie valged vereliblel külmutatakse ja saadetakse ära, et Yescarta't toota. Teie Yescarta ravi valmistamiseks kulub tavaliselt 3 kuni 4 nädalat, kuid aeg võib varieeruda.

Ravimid, mida antakse enne Yescarta-ravi

30 kuni 60 minutit enne seda, kui teile antakse Yescarta't, võidakse teile anda muid ravimeid. See aitab ära hoida infusioonireaktsioone ja palavikku. Need muud ravimid võivad olla järgmised:

- Paratsetamool.
- Antihistamiin, näiteks difenhüdramiin.

Enne Yescarta saamist antakse teile muid ravimeid, näiteks ettevalmistavat keemiaravi, mis võimaldab teie Yescarta's sisalduvatel muudetud valgetel vereliblel teie kehas paljuneda, kui ravim teile manustatakse.

Teie arst või meditsiiniõde kontrollib hoolikalt, et see ravim on teie oma.

Kuidas teile Yescarta't antakse

- Yescarta on ühekordne ravi. Seda ei anta teile teist korda.
- Teie arst või meditsiiniõde manustab teile Yescarta ühe infusioonina umbes 30 minuti jooksul veeni.
- Yescarta sisaldab inimese vererakke. Yescarta't käsitsev tervishoiutöötaja võtab seetõttu kasutusele sobilikud ettevaatusabinõud (kannab kindaid ja kaitseprille), et vältida võimalikku nakkushaiguste ülekannet.

Teile teostatakse Yescarta infusioon kvalifitseeritud raviasutuses ning teid kirjutatakse välja alles siis, kui arst arvab, et teil on ohutu koju minna.

Teie arst võib kõrvaltoimete määramiseks teha vereanalüüse.

Pärast seda, kui teile Yescarta't antakse

- Jääge vähemalt 4 nädalaks pärast Yescarta saamist haigla lähedusse, kus teid raviti. Teie arst soovib teil vähemalt 10 päeva jooksul iga päev haiglas käia ning kaalub, kas te peate 10 esimeseks infusioonijärgseks päevaks haiglasse jääma. Nii saab arst kontrollida, kas ravi mõjub, ja teid aidata, kui teil tekib kõrvaltoimeid.

Visiitide vahelejäämise korral helistage oma arstile või kvalifitseeritud raviasutusse võimalikult ruttu, et leppida kokku uus visiidiag.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Yescarta võib teie immuunsüsteemis põhjustada kõrvaltoimeid, mis võivad olla rasked või eluohtlikud ning põhjustada surma.

Yescarta kasutamisel on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- Palavik, külmavärinad, madal vererõhk, mis võib põhjustada näiteks pearinglust, tasakaalutust, vedelikku kopsudes, mis võib olla raske ja lõppeda surmaga (kõik need on tsütokiinide vabanemise sündroomi nimelise haigusseisundi sümptomid).
- Palavik või külmavärinad.
- Punaste vereliblede (hapnikku kandvad rakud) arvu vähenemine, mis võib põhjustada äärmuslikku väsimust ja energiakadu.
- Madal vererõhk, pearinglus.
- Iiveldustunne, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhuvalu või haiglane olek.
- Peavalu, vähenenud teadvuse tase, kõnelemisraskused, ärevustunne, värisemine.
- Vere valgeliblede arvu vähenemine, mis on tähtsad infektsioonidega võitlemisel.
- Vähenenud naatriumi, fosfaadi või kaaliumi tase, mis avaldub vereanalüüsil.
- Südame rütmi või töökiiruse muutumine.
- Ärevus.
- Vere hüübimisel osalevate vererakkude arvu vähenemine (trombotsütopeenia).
- Vere infektsioonid, mida põhjustavad bakterid, viirused või muud tüüpi infektsioon.
- Hingeldus, köha.
- Immunoglobuliinide nimeliste antikehade madal tase, mis võib põhjustada infektsioone.
- Kõrge vererõhk.

- Jäsemete paistetud, vedelik kopsude ümbruses (pleuraefusioon).
- Lihas- ja liigesevalu, seljavalu.
- Äärmuslik väsimus.
- Dehüdratsioon.
- Isu vähenemine, kaalukaotus.
- Segasusseisund.
- Maksa aktiivsuse ensüümide sisalduse suurenemine vereanalüüsides.
- Suukuivus.
- Vere madal hapnikusisaldus.
- Käte või jalgade valu.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Raskused numbritest arusaamisel, mälu kadu, krampid, kontrolli kadumine liigutuste üle.
- Neerupuudulikkus, mis põhjustab vedeliku kogunemist kehasse ja võib olla tõsine või eluohtlik.
- Vedelik kopsudes.
- Kopsuinfektsioon.
- Äkiline ja ootamatu südame peatumine (südame seiskumine); see on tõsine ja eluohtlik.
- Südamepuudulikkus.
- Lihaskrambid.
- Neelamisraskus.
- Vedeliku lekkimine veresoontest ümbritsevasse kudesse. See võib põhjustada kaalutõusu ja hingamisraskusi.
- Vereanalüüsides avalduv kaltsiumitaseme langus.
- Seentest põhjustatud verennakkused.
- Albumiinisalduse vähenemine vereanalüüsides.
- Nahalööve.
- Bilirubiinisalduse suurenemine vereanalüüsides, mis näitab teie maksa tööd.
- Veretrombide tunnused ja sümptomid.
- Unehäired.
- Ülitundlikkus.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- Seljaaju põletik ja turse, mis võib põhjustada jäsemete ja kere osalist või täielikku halvust.

Öelge oma arstile kohe, kui teil tekib mõni ülalnimetatud kõrvaltoime. Ärge püüdke oma sümptomeid ravida teiste teil olemasolevate ravimitega.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Yescarta't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja infusioonikotil.

Hoida külmutatult vedela lämmastiku aurufaasis temperatuuril ≤ -150 °C kuni kasutamiseks sulatamiseni.

Ärge külmutage uuesti.

Kuna seda ravimit annab teile kvalifitseeritud tervishoiutöötaja, vastutab tema selle toote õige hävitamise eest. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda. See ravim sisaldab geenmuundatud inimese vererakke. Kasutamata ravimpreparaadi või jäätmematerjali käitlemisel tuleb järgida kohalikke bioloogiliste jäätmete käitlemise nõudeid.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Yescarta sisaldab

Toimeaine on aksikabtagentsiloleutseel. Üks patsiendispetsiifiline infusioonikott sisaldab anti-CD19 CAR T-rakkude dispersiooni umbes 68 ml-s, sihtannusega 2×10^6 anti-CD19 CAR-positiivset eluvõimelist T-rakku/kg

Teised koostisained (abiained) on: Cryostor CS10, naatriumkloriid, humaanalbumiin. Vt lõik 2, „Yescarta sisaldab naatriumi“.

Kuidas Yescarta välja näeb ja pakendi sisu

Yescarta on läbipaistev kuni läbipaistmatu, valge kuni punane infusioonidispersioon, mis tarnitakse infusioonikotis, mis on eraldi pakitud metallist kasseti. Üks infusioonikott sisaldab umbes 68 ml rakudispersiooni.

Müügiloo hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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 International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

See infoleht on kõigis EL/EMPI keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:*Yescarta ettevalmistamine*

- Veenduge, et patsiendi isik (ID) vastaks Yescarta kassetil olevatele patsiendi identifikaatoritele.
- Yescarta tootekotti ei tohi kassetist välja võtta, kui patsiendispetsiifilisel etiketil olev teave ei vasta ettenähtud isikule.
- Kui patsiendi isik (ID) on kinnitatud, võtke Yescarta tootekott kassetist välja.
- Kontrollige, et kasseti etiketil olev patsienditeave vastab koti etiketile.
- Vaadake tootekott enne sulatamist üle mahuti terviklikkuse igasuguste rikkumiste osas. Kui kott on rikutud, siis järgige kohalikke juhiseid (või võtke kohe ühendust Kite'iga).
- Asetage infusioonikott teise steriilse koti sisse või järgides kohalikke juhiseid.
- Sulatage Yescarta't temperatuuril umbes 37 °C, kasutades kas veevanni või kuivsulatusmeetodit, kuni infusioonikotis ei ole nähtavat jääd. Segage koti sisu õrnalt, et

lagundada rakuklompe. Kui koti sisse jääb nähtavaid klompe, jätkake õrna segamist. Väikesed rakuklombid peaksid õrnal käsitsi segamisel lagunema. Yescarta't ei tohi enne infusiooni lahustada, lahjendada ja/või uuesti suspendeerida uues kandeaines. Sulatamiseks kulub umbes 3 kuni 5 minutit.

- Pärast sulatamist on Yescarta toatemperatuuril (20 °C kuni 25 °C) stabiilne kuni 3 tundi.

MITTE kasutada leukotsüüte vähendavat filtrit.

Manustamine

- Yescarta intravenooset infusiooni tuleb alustada hematoloogiliste pahaloomuliste kasvajate ravis kogenud tervishoiutöötaja juhendamisel ja järelvalve all ning kes on saanud väljaõppe patsiendile Yescarta manustamise ja ravi alal.
- Veenduge, et enne infusiooni ja taastumisperioodil on olemas vähemalt üks annus totsilizumabi patsiendi kohta ja erakorralised abivahendid. Haiglatel peab olema juurdepääs täiendavale totsilizumabi annusele 8 tunni jooksul pärast iga eelmist annust.
- Patsiendi isiku peab vastama infusioonikotil olevate patsiendi isikuandmetega.
- Yescarta on ette nähtud ainult autoloogiliseks kasutamiseks.
- Yescarta't tuleb manustada intravenoosse infusioonina, kasutades lateksivaba intravenooset voolikut ilma leukotsüütide kahandamise filtrita 30 minuti jooksul kas isevooluvõi peristaltilise pumba abil.
- Yescarta infusiooni ajal liigutage kotti ettevaatlikult, et vältida rakkude klompumist. Infusioonikottide kogu sisu tuleb infundeerida.
- Voolikute eeltäitmiseks enne infusiooni ja järgneva loputamiseks tuleb kasutada steriilset 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust (0,154 mmol naatriumi/ml). Yescarta on toatemperatuuril stabiilne kuni 3 tundi pärast sulatamist. Kui Yescarta kogu maht on infundeeritud, tuleb infusioonikotti loputada 10...30 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega, kasutades selleks tagurpidi eeltäitmist, et patsiendile oleks infundeeritud võimalikult palju rakke.

Ettevaatusabinõud enne Yescarta käsitlemist või manustamist

- Yescarta sisaldab inimese geneetiliselt muundatud vererakke. Hävitamisel tuleb järgida kohalikke bioloogiliste jäätmete käitlemise nõudeid.
- Kogu materjali, mis on olnud kontaktis Yescarta'ga (tahked ja vedelad jäätmed), tuleb käidelda potentsiaalselt nakkusohlike jäätmetena, järgides kohalikke bioloogiliste jäätmete käitlemise nõudeid.
- Yescarta't tuleb raviasutuses transportida suletud, purunemis- ja lekkekindlates mahutites.
- Yescarta't valmistatakse patsiendi leukafereesi teel kogutud autoloogsest verest. Patsientide leukafereesimaterjal ja Yescarta võivad põhjustada nakkuslike viiruste ülekandmist toodet käsitlevale tervishoiutöötajale. Vastavalt sellele peab tervishoiutöötaja leukafereesimaterjali või Yescarta käsitlemisel rakendama asjakohaseid ettevaatusabinõusid (kandma kindaid ja kaitseprille), et vältida nakkushaiguste võimalikku levikut.