

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Yescarta 0,4 – 2 x 10⁸ frumur innrennslislyf, ördreifna

2. INNIHALDSLÝSING

2.1 Almenn lýsing

Yescarta (axicabtagene ciloleucel) er samgena ónæmismeðferð með erfðabreyttum T frumum sem beinist gegn CD-19. Við undirbúning Yescarta er T frumum sjúklingsins sjálfs safnað og gerðar eru erfðafræðilegar breytingar á þeim *ex vivo* með hjálp retróveira til þess að tjá blendingsmótefnaviðtaka (CAR) sem felur í sér and-CD19 scFv-brot úr músum sem er tengt CD28 hjálparhneppum (co-stimulatory domain) og CD3-zeta táknhneppum (signalling domain). And-CD19 CAR-jákvæðu lífvænlegu T frumurnar eru láttnar fjölga sér og síðan gefnar sjúklingi á ný með innrennsli, en í líkama hans finna þær síðan og eyða markfrumum sem tjá CD-19.

2.2 Innihaldslýsing

Hver innrennslispoki af Yescarta sem tilheyrir tilteknum sjúklingi inniheldur ördreifna af and-CD19 CAR T frumum í u.þ.b. 68 ml sem veitir markskammtinn 2 x 10⁶ and-CD19 CAR-jákvæðar lífvænlegar T frumur/kg líkamsþunga (á bilinu: 1 x 10⁶ – 2 x 10⁶ frumur/kg), sem nemur að hámarki 2 x 10⁸ and-CD19 CAR T frumum.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver poki af Yescarta inniheldur 300 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, ördreifna.

Tær eða ógegnsæ, hvít/rauðleit ördreifna.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Yescarta er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með dreift B-stórfrumueitilæxli (DLBCL) sem svarar ekki meðferð eða þegar bakslag hefur komið fram og frumkomið B-stórfrumueitilæxli í miðmæti (PMBCL), eftir tvær eða fleiri umferðir af altækri meðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Yescarta þarf að gefa á fullgildri meðferðarstofnun af lækni með reynslu af meðferð illkynja blóðsjúkdóma og þjálfun í gjöf og meðhöndlun sjúklinga sem fá meðferð með Yescarta. Að minnsta kosti einn skammtur af tocilizumabi til notkunar í tilviki cytókinlosunarheilkennis (cytokine release syndrome, CRS) og neyðarbúnaður þarf að vera til reiðu áður en innrennsli er hafið.

Meðferðarstofnunin verður að hafa aðgang að viðbótarskammti af tocilizumabi innan 8 klst. eftir gjöf síðasta skammts.

Skammtar

Yescarta er eingöngu ætlað til samgena notkunar (sjá kafla 4.4).

Stakur skammtur af Yescarta inniheldur 2×10^6 CAR-jákvæðar lífvænlegar T frumur á hvert kg líkamsþyngdar (eða að hámarki 2×10^8 CAR-jákvæðar lífvænlegar T frumur fyrir sjúklinga 100 kg og þyngri) í u.þ.b. 68 ml dreifu í innrennslispoka

Staðfesta þarf að Yescarta sé til áður en eyðing eitifrumna er hafin.

Formeðferð (eitifrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð)

- Gefa skal krabbameinslyfjameðferð til eyðingar á eitifrumum sem inniheldur sýklófosfamíð 500 mg/m^2 í bláæð og flúdarabín 30 mg/m^2 í bláæð, 5, 4 og 3 dögum áður en innrennsli er gefið með Yescarta.

Forlyfjagjöf

- Ráðlagt er að gefa parasetamól 500-1.000 mg til inntöku og dífenhýdramín 12,5 til 25 mg í bláæð eða til inntöku (eða jafngildi þess) u.þ.b. 1 klst. áður en innrennslið með Yescarta er gefið.
- Ekki er mælt með fyrirbyggjandi notkun altækra barkstera þar sem slíkt getur truflað virkni Yescarta.

Eftirlit

- Hafa skal eftirlit daglega með sjúklingum fyrstu 10 dagana eftir innrennslið með tilliti til teikna og einkenna um hugsanlegt cýtókinlosunarheilkenni, aukaverkana í taugakerfi og annarra eiturverkana. Læknar skulu íhuga innlögn á sjúkrahús fyrstu 10 dagana eftir innrennslið eða við fyrstu teikn og einkenni um cýtókinlosunarheilkenni og/eða aukaverkanir í taugakerfi.
- Að loknum fyrstu 10 dögum eftir innrennslið mun lækurinn ákveða hvernig eftirliti með sjúklingi verður hagað.
- Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að halda sig nærri fullgildri heilbrigðisstofnun í a.m.k. 4 vikur eftir að innrennslið er gefið.

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með sýkingu af völdum alnæmisveiru (HIV), lifrabólguveiru B (HBV) og lifrabólguveiru C (HCV)

Engin klínísk reynsla liggur fyrir hjá sjúklingum með virka HIV, HBV eða HCV sýkingu.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Yescarta hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum ≥ 65 ára. Verkun var í samræmi við aðra sjúklingahópa sem fengu meðferð.

Lyfjagjöf

Yescarta skal gefið með innrennsli í bláæð.

Yescarta má ekki geisla. EKKI MÁ nota hvítfrumueyðandi síu.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Lyfið inniheldur erfðabreyttar blóðfrumur úr mönnum. Heilbrigðisstarfsmenn sem meðhöndla Yescarta skulu viðhafa viðeigandi varúðarráðstafanir (vera í hönskum og nota hlífðargleraugu) til þess koma í veg fyrir að smitsjúkdómar berist áfram.

Undirbúningur fyrir innrennsli

- Sannreynið að auðkenni sjúklingsins (ID) sé það sama og auðkenni fyrir sjúkling á hylkinu utan um Yescarta.
- Ekki má taka Yescarta lyfjapokann úr málmhylkinu ef upplýsingarnar á sérstakri áletrun fyrir sjúkling samræmast ekki tilætluðum sjúklingi.
- Þegar búið er að staðfesta auðkenni sjúklingsins, takið Yescarta lyfjapokann úr málmhylkinu.
- Athugið hvort sjúklingaupplýsingarnar á áletrun málmhylkisins samsvari þeim sem eru á áletruninni á pokanum.
- Skoðið lyfjapokann og gangið úr skugga um að ílátið sé alveg heilt áður en lyfið er þítt. Ef pokinn er ekki alveg heill, fylgið staðbundnum leiðbeiningum um meðhöndlun úrgangsefna úr mönnum (eða hafið tafarlaust samband við Kite).
- Setjið innrennslispokann í annan poka.
- Þíðið Yescarta við u.þ.b. 37 °C, annað hvort í vatnsbaði eða með þurri þíðingaraðferð þar til engan ís er lengur að sjá í innrennslispokanum. Blandið innihaldi pokans varlega til þess að losa sundur frumuklumpa. Ef sjáanlegir frumuklumpar eru enn til staðar, haldið áfram að blanda varlega innihaldi pokans. Litlir frumuklumpar ættu að losna sundur við varfærna blöndun í höndunum. Yescarta skal ekki þvo, þeyta og/eða leysa upp aftur í nýju burðarefni fyrir innrennsli. Þíðing ætti að taka u.þ.b. 3 til 5 mínútur.
- Þegar búið er að þíða Yescarta er það stöðugt við stofuhita (20 °C til 25 °C) í allt að 3 klst. Samt sem áður skal hefja innrennsli Yescarta innan 30 mínútna frá því að þíðingu er lokið.

Lyfjagjöf

- Einungis til samgena notkunar.
- Tocilizumab og neyðarbúnaður ættu að vera til reiðu áður en innrennsli er hafið og meðan á eftirlitstímabilinu stendur.
- Ekki má nota hvítfrumueyðandi síu.
- Mælt er með að nota miðlægan bláæðalegg við gjöf Yescarta.
- Sannreynið aftur að auðkenni sjúklingsins samræmist auðkennum sjúklingsins á Yescarta pokanum.
- Skolið slöngur með 0,9% natríumklóríðlausn (0,154 mmól af natríum í hverjum ml) áður en innrennsli er hafið.
- Gefið allt innihald Yescarta pokans með innrennsli innan 30 mínútna, annað hvort með sjálfrennsli (gravity) eða skammtadælu (peristaltic pump).
- Hristið pokann varlega til meðan á innrennslinu stendur með Yescarta til þess að koma í veg fyrir myndun klumpa.
- Þegar búið er að gefa allt innihald pokans með innrennsli, skolið slöngurnar með sama innrennslisraða með 0,9% natríumklóríðlausn (0,154 mmól af natríum í hverjum ml) til þess að tryggja að allt magnið af Yescarta hafi verið gefið.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um meðhöndlun, útsetningu fyrir slysi og förgun lyfsins.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka innihaldsefninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Íhuga skal frábendingar fyrir eartilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Viðeigandi kröfur um rekjanleika hátæknimeðferðarlyfja sem eru að stofni til úr frumum verða að vera í gildi. Til þess að tryggja rekjanleika skal heiti lyfsins, lotunúmer og nafn meðhöndlaða sjúklingsins vera geymt í 30 ár.

Almennt

Yescarta er eingöngu ætlað til samgena notkunar og má ekki gefa öðrum sjúklingum. Áður en innrennsli hefst verður að staðfesta kenni sjúklings á Yescarta innrennsliþokanum og hylkinu. Ekki má gefa Yescarta innrennsli ef upplýsingarnar á sérmerkingum sjúklings eiga ekki við um þann sjúkling.

Hafa skal eftirlit daglega með sjúklingum fyrstu 10 dagana eftir innrennslið með tilliti til teikna og einkenna um hugsanlegt cytókinlosunarheilkenni, aukaverkana í taugakerfi og annarra eiturverkana. Læknar skulu íhuga innlögn á sjúkrahús fyrstu 10 dagana eftir innrennslið eða við fyrstu teikn/einkenni um cytókinlosunarheilkenni og/eða aukaverkanir í taugakerfi. Að loknum fyrstu 10 dögum eftir innrennsli mun læknirinn ákveða hvernig eftirliti með sjúklingi verður hagað.

Ráðleggja skal sjúklingum um að halda sig nærri fullgildri heilbrigðisstofnun í a.m.k. 4 vikur eftir að innrennslið er gefið og leita tafarlaust læknishjálpar ef einkenni heilkennis boðefnalosunar eða aukaverkana í taugakerfi koma fram. Íhuga skal eftirlit með lífsmörkum og líffærastarfsemi eftir því hversu alvarleg aukaverkunin er.

Ástæður til að fresta meðferð

Vegna áhættunnar í tengslum við meðferð með Yescarta skal bíða með innrennslið ef sjúklingur hefur einhvern af eftirtöldum sjúkdómum:

- Ómeðhöndlaðar alvarlegar aukaverkanir (einkum aukaverkanir á lungu, hjarta eða lágþrýsting), þ.m.t. af völdum fyrri krabbameinslyfjameðferða.
- Virka ómeðhöndlaða sýkingu.
- Virka hýsilsótt (graft-versus-host disease, GVHD).

Sermispróf

Framkvæma skal skimun fyrir HBV, HCV og HIV áður en frumum er safnað fyrir framleiðslu Yescarta (sjá kafla 4.2).

Gjöf á blóði, líffærum, vefjum og frumum

Sjúklingar sem fá meðferð með Yescarta skulu ekki gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur til ígræðslu.

Samhliða sjúkdómur

Sjúklingar með virka sjúkdóma í miðtaugakerfi eða ófullnægjandi nýrna-, lifrar-, lungna- eða hjartastarfsemi eru líklegri til að vera viðkvæmari fyrir afleiðingum þeirra aukaverkana sem lýst er hér að neðan og þurfa sérstakt eftirlit.

Frumkomið eítílfrumukrabbamein í miðtaugakerfi

Engin reynsla er af notkun Yescarta hjá sjúklingum með frumkomið eítílfrumukrabbamein í miðtaugakerfi. Því hefur ekki verið sýnt fram á áhættu/ávinning af Yescarta hjá þessum hópi.

Cýtókínlosunarheilkenni (cytokine release syndrome)

Nánast allir sjúklingar fengu eitthvert stig cýtókínlosunarheilkennis. Alvarlegt cýtókínlosunarheilkenni, þar með taldar lífshættulegar og banvænar aukaverkanir, komu mjög oft fram við notkun Yescarta og tíminn sem leið þar til einkenna varð vart var 1 til 12 dagar (sjá kafla 4.8). Meðferð cýtókínlosunarheilkennis skal vera samkvæmt mati læknisins, byggt á klínísku ástandi sjúklingsins og meðferðaralgrími fyrir cýtókínlosunarheilkenni sem sýnt er í töflu 1. Veitt hefur verið meðferð með hvítfrumuboða 6 (IL-6) viðtakahemli svo sem tocilizumabi við í meðallagi svæsnu eða alvarlegu cýtókínlosunarheilkenni í tengslum við Yescarta.

Að minnsta kosti einn skammtur af tocilizumabi fyrir hvern sjúkling verður að vera fánlegur á staðnum áður en innrennsli með Yescarta hefst. Meðferðarstofnunin verður að hafa aðgang að viðbótarskammti af tocilizumabi innan 8 klst. eftir gjöf síðasta skammts.

Hafa skal eftirlit daglega með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna um cýtókínlosunarheilkenni í a.m.k. 10 daga eftir að innrennsli lýkur á fullgildri heilbrigðisstofnun. Að loknum fyrstu 10 dögum eftir innrennslið mun lækni-riinn ákveða hvernig eftirliti með sjúklingi verður hagað.

Ráðleggja skal sjúklingum að halda sig nærri fullgildri heilbrigðisstofnun í a.m.k. 4 vikur eftir að innrennslið er gefið og að leita sér tafarlaust lækni-aðstoðar ef vart verður við teikn og einkenni um cýtókínlosunarheilkenni. Reiknirit hafa verið þróuð fyrir meðferðina til þess að bæta tiltekin einkenni cýtókínlosunarheilkennis sem sjúklingar hafa fundið fyrir við notkun Yescarta. Þetta á m.a. við um notkun tocilizumabs eða tocilizumabs og barkstera við í meðallagi alvarlegu, alvarlegu eða lífshættulegu cýtókínlosunarheilkenni eins og kemur fram í töflu 1. Fylgjast skal með sjúklingum sem fá cýtókínlosunarheilkenni af 2. stigi eða hærra (t.d. lágþrýsting, enga svörun við vökvagjöf eða súrefnisskort sem krefst súrefnisgjafar) með samfelldri hjartafjarmælingu (telemetry) og mælingu á súrefnismettun. Íhuga skal hjartaómun hjá sjúklingum með alvarlegt cýtókínlosunarheilkenni til að meta hjartastarfsemi. Íhuga skal stuðningsmeðferð á gjörgæslu ef um er að ræða alvarlegt eða lífshættulegt cýtókínlosunarheilkenni.

Yescarta skal ekki gefa sjúklingum með virkar sýkingar eða bólgusjúkdóm fyrr en slíkt hefur hjaðnað.

Þekkt er að cýtókínlosunarheilkenni tengist vanstarfsemi í ýmsum líffærum (t.d. lifur, nýrum, hjarta og lungum). Auk þess geta undirliggjandi kvillar í líffærum versnað við cýtókínlosunarheilkennis. Meðhöndla skal sjúklinga með lækni-afræðilega marktæka truflun á hjartastarfsemi með hefðbundinni bráðameðferð og íhuga skal meðferðir eins og hjartaómskoðun.

Við sjúkdómsgreiningu cýtókínlosunarheilkennis er nauðsynlegt að útiloka aðrar hugsanlegar ástæður almennrar bólgusvörunar, þar með talið sýkingu. Ef vart verður við daufkýrningafæð ásamt hita skal meta hvort um sýkingu er að ræða og meðhöndla með breiðvirkum sýklalyfjum, vökva og annarri stuðningsmeðferð, samkvæmt lækni-afræðilegri ábendingu.

Íhuga skal möguleika á eítíl- og trafrumnager með rauðkornaáti/virkjunarheilkenni átfrumna (HLH/MAS, haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome) hjá sjúklingum með cýtókínlosunarheilkennis sem er alvarlegt eða svarar ekki meðferð.

Yescarta heldur áfram að fjölga sér og verður viðvarandi eftir gjöf á tocilizumabi og barksterum. Ekki er mælt með notkun TNF-blokka (tumour necrosis factor antagonists) til meðferðar á cýtókínlosunarheilkenni af völdum Yescarta.

Tafla 1: Flokkun á stigum cýtókínlosunarheilkennis og leiðbeiningar um meðhöndlun

Cýtókínlosunarheilkenni Stig^a	Tocilizumab	Barksterar
Stig 1 Einkenni kalla aðeins á einkennamiðaða meðferð (t.d. hiti, ógleði, þreyta, höfuðverkur, vöðvaverkir, vanlíðan).	Ef enginn bati kemur fram innan 24 klst. skal meðhöndla eins og stig 2.	N/A
Stig 2 Einkenni kalla á og svara í meðallagi miklu inngrípi. Súrefnisþörf innan við 40% FiO ₂ eða lágþrýstingur sem svarar vökvagjöf eða litlum skammti af einu æðaþrengilyfi, eða eiturverkun á líffæri af stigi 2 ^b .	Gefa skal tocilizumab ^c 8 mg/kg í bláæð í 1 klst. (ekki gefa meira en 800 mg). Endurtaka gjöf tocilizumabs á 8 klst. fresti eftir þörfum ef engin svörun er við vökva í bláæð eða aukinni súrefnisuppbót. Takmarka við að hámarki 3 skammta á 24 klst. tímabili. Að hámarki 4 skammtar alls ef enginn klínískur bati kemur fram hvað varðar teikn og einkenni cýtókínlosunarheilkennis, eða ef engin svörun er við öðrum eða síðari skömmtum af tocilizumabi skal íhuga aðra meðferðarkosti við cýtókínlosunarheilkenni.	Meðhöndla eins og stig 3 ef enginn bati kemur fram innan 24 klst. eftir að notkun tocilizumabs er hafin.
Stig 3 Einkenni kalla á og svara verulega miklu inngrípi. Súrefnisþörf meiri en eða jöfn 40% FiO ₂ eða lágþrýstingur sem kallar á stóran skammt af æðaþrengilyfi eða nokkur mismunandi, eða eiturverkun á líffæri af stigi 3 eða transamínasakvilli af stigi 4.	Eins og stig 2	Gefa skal metýlprednisólón 1 mg/kg í bláæð tvisvar á dag eða samsvarandi skammt af dexametasóni (t.d. 10 mg í bláæð á 6 klst. fresti). Halda áfram notkun barkstera þar til aukaverkunin nær stigi 1 eða lægra og minnka síðan smám saman. Ef ástandið batnar ekki skal meðhöndla eins og stig 4 (að neðan).
Stig 4 Lífshættuleg einkenni. Þörf á öndunarvél eða samfelldri bláæðar-bláæðar blóðskilun eða eiturverkun á líffæri af stigi 4 (önnur en transamínasakvilli).	Eins og stig 2	Gefa skal metýlprednisólón 1000 mg í bláæð á dag í 3 daga; meðhöndla eins og að ofan ef ástandið batnar. Íhuga að nota önnur ónæmisbælandi lyf ef ekki verður vart við bata eða ef ástandið versnar.

N/A = ekki fyrir hendi/á ekki við

(a) Lee et al 2014.

(b) Sjá töflu 2 hvað varðar meðhöndlun aukaverkana í taugakerfi.

(c) Sjá upplýsingar í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir tocilizumab.

Aukaverkanir í taugakerfi

Alvarlegar aukaverkanir í taugakerfi komu mjög oft fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Yescarta og voru stundum lífshættulegar eða banvænar (sjá kafla 4.8). Áhætta er hugsanlega aukin hjá sjúklingum með sögu um raskanir í miðtaugakerfi, á borð við flog eða blóðþurrð í heila. Tilkynnt hefur verið um alvarleg og banvæn tilvik heilabjúgs hjá sjúklingum sem fengu Yescarta. Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna um aukaverkanir í taugakerfi (tafla 2). Hafa skal eftirlit a.m.k. daglega með sjúklingum í 10 daga á fullgildri heilbrigðisstofnun eftir innrennslið með tilliti til teikna og einkenna um eiturvekana á taugakerfi. Eftir fyrstu 10 dagana eftir innrennslið, skal fylgjast með sjúklingnum samkvæmt ákvörðun læknisins. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að halda sig nærri fullgildri heilbrigðisstofnun í a.m.k. 4 vikur eftir innrennslið og að leita tafarlaust læknis ef teikn eða einkenni eiturvekana á taugakerfi koma fram. Íhuga skal eftirlit með lífsmörkum og líffærastarfsemi eftir því hversu alvarleg aukaverkunin er.

Fylgjast skal með sjúklingum sem fá eiturvekanir af 2. stigi eða hærra með samfelldri hjartafjarmælingu (telemetry) og mælingu á súrefnismettun. Veita skal stuðningsmeðferð á gjörgæslu ef um er að ræða alvarlegar eða lífshættulegar aukaverkanir á taugakerfi. Íhuga skal gjöf flogalyfja sem valda ekki slævingu til að fyrirbyggja flog, samkvæmt klínískri ábendingu ef um er að ræða aukaverkanir af stigi 2 eða hærra. Reiknirit hafa verið þróuð fyrir meðferðina til þess að bæta tiltekin einkenni aukaverkana í taugakerfi sem sjúklingar hafa fundið fyrir við notkun Yescarta. Þetta á m.a. við um notkun tocilizumabs (ef um er að ræða cýtókínlosunarheilkenni samtímis) og/eða barkstera við í meðallagi alvarlegum, alvarlegum eða lífshættulegum aukaverkunum í taugakerfi eins og kemur fram í töflu 2.

Tafla 2: Flokkun á stigum aukaverkana á taugakerfi og leiðbeiningar um meðhöndlun

Mat á flokkun stiga	Samtímis cýtókínlosunarheilkenni	Ekki samtímis frumu-boðalosunarheilkenni
Stig 2	Gefa skal tocilizumab samkvæmt töflu 1 til að meðhöndla cýtókínlosunarheilkenni af stigi 2. Ef enginn bati kemur fram innan 24 klst. eftir að notkun tocilizumabs er hafin skal gefa dexametasón 10 mg í bláæð á 6 klst. fresti, ef aðrir barkstera eru ekki þegar teknir. Halda skal áfram notkun dexametasóns þar til aukaverkunin nær stigi 1 eða eða lægra og minnka síðan smám saman.	Gefa skal dexametasón 10 mg í bláæð á 6 klst. fresti. Halda skal áfram notkun dexametasóns þar til aukaverkunin nær stigi 1 eða lægra og minnka síðan smám saman.
	Íhuga skal gjöf flogalyfja sem valda ekki slævingu (t.d. levetiracetam) til að fyrirbyggja flog.	
Stig 3	Gefa skal tocilizumab samkvæmt töflu 1 til að meðhöndla cýtókínlosunarheilkenni af stigi 2. Að auki skal gefa dexametasón 10 mg í bláæð með fyrsta skammtinum af tocilizumabi og endurtaka skammtinn á 6 klst. fresti. Halda skal áfram notkun dexametasóns þar til aukaverkunin nær stigi 1 eða lægra og minnka síðan smám saman.	Gefa skal dexametasón 10 mg í bláæð á 6 klst. fresti. Halda skal áfram notkun dexametasóns þar til aukaverkunin nær stigi 1 eða lægra og minnka síðan smám saman.
	Íhuga skal gjöf flogalyfja sem valda ekki slævingu (t.d. levetiracetam) til að fyrirbyggja flog.	
Stig 4	Gefa skal tocilizumab samkvæmt töflu 1 til að meðhöndla cýtókínlosunarheilkenni af stigi 2. Gefa skal 1000 mg af metýlprednisólóni í bláæð á dag með fyrsta skammtinum af tocilizumabi og halda svo áfram af gefa 1000 mg af metýlprednisólóni í bláæð á dag í 2 daga í viðbót; meðhöndla eins og að ofan ef ástandið batnar. Ef ástandið batnar ekki skal íhuga að gefa 1.000 mg af metýlprednisólóni í bláæð þrisvar á dag eða aðra meðferð. ^a	Gefa skal 1000 mg af metýlprednisólóni í bláæð á dag í 3 daga; meðhöndla eins og að ofan ef ástandið batnar. Ef ástandið batnar ekki skal íhuga að gefa 1.000 mg af metýlprednisólóni í bláæð þrisvar á dag eða aðra meðferð.
	Íhuga skal gjöf flogalyfja sem valda ekki slævingu (t.d. levetiracetam) til að fyrirbyggja flog.	

a. Önnur meðferð er meðal annars (en takmarkast ekki við): anakinra, siltuximab, ruxolitinib, sýklófosfamíð, IVIG og ATG.

Sýkingar og daufkyrningafæð ásamt hita

Alvarlegar sýkingar hafa mjög oft komið fram við notkun Yescarta (sjá kafla 4.8). Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna um sýkingu fyrir innrennsli með Yescarta, meðan á því stendur og eftir að því lýkur og meðhöndla skal slíkt á viðeigandi hátt. Gefa skal fyrirbyggjandi sýkingalyf í samræmi við gildandi klínískar leiðbeiningar.

Daufkyrningafæð ásamt hita hefur komið fram hjá sjúklingum eftir innrennsli með Yescarta (sjá kafla 4.8) og getur komið fram samhliða cýtókínolosunarheilkenni. Ef vart verður við daufkyrningafæð ásamt hita skal meta hvort um sýkingu sé að ræða og meðhöndla hana með breiðvirkum sýklalyfjum, vökva og annarri stuðningsmeðferð samkvæmt læknisfræðilegri ábendingu.

Endurvirkjun lifrabólguveiru B (HBV)

Endurvirkjun lifrabólguveiru B, sem getur í sumum tilvikum leitt til svæsinnar lifrabólgu, lifrabilunar og dauða, getur komið fram hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með lyfjum sem beinast að B-frumum. Framkvæma skal skimun vegna HBV, HCV og HIV áður en frumum er safnað til framleiðslu á Yescarta.

Langvarandi frumufæð

Hugsanlega verður vart við frumufæð hjá sjúklingum í nokkrar vikur eftir eítílfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð og innrennsli með Yescarta. Langvarandi frumufæð af stigi 3 eða hærra kom mjög oft fram eftir innrennsli með Yescarta og m.a. var um að ræða blóðflagnafæð, daufkyrningafæð og blóðleysi. Hafa skal eftirlit með blóðfrumufjölda eftir innrennsli með Yescarta.

Gammaglóbúlínskortur

B-frumnafæð sem veldur gammaglóbúlínskorti getur komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með Yescarta. Gammaglóbúlínskortur kom mjög oft fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Yescarta. Hafa skal eftirlit með gildum ónæmisglóbúlíns eftir meðferð með Yescarta og nota varúðarráðstafanir hvað varðar sýkingar, gefa fyrirbyggjandi sýklalyf og uppbótarmeðferð með ónæmisglóbúlíni.

Ofnæmisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð geta komið fram við innrennsli Yescarta. Alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi, geta komið fram af völdum dímetýl súlfoxíðs (DMSO) eða gentamícínleifa í Yescarta.

Síðkomnir illkynja sjúkdómar

Sjúklingar sem fá meðferð með Yescarta geta fengið síðkomna illkynja sjúkdóma. Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til hugsanlegra síðkominna illkynja sjúkdóma til æviloka. Ef síðkominn illkynja sjúkdómur kemur fram, skal hafa samband við fyrirtækið til að fá leiðbeiningar um söfnun á sýnum úr sjúklingnum til prófunar.

Æxlislýsuheilkenni (tumour lysis syndrome, TLS)

Æxlislýsuheilkenni, sem getur verið alvarlegt, hefur komið fram öðru hverju. Til að lágmarka hættuna á æxlislýsuheilkenni skal gefa sjúklingum með hækkun á þvagsýru eða mikla æxlisbyrði allópúrínól eða aðra fyrirbyggjandi meðferð áður en Yescarta innrennslið er hafið. Fylgjast skal með einkennum æxlislýsuheilkennis og meðhöndla skal slík tilviki í samræmi við staðlaðar leiðbeiningar.

Fyrri meðferð með and-CD19 lyfi

Takmörkuð reynsla er af notkun Yescarta hjá sjúklingum sem hafa áður fengið CD19-miðaða meðferð. Ekki er mælt með notkun Yescarta ef sjúklingur hefur fengið bakslag með CD19-neikvæðum sjúkdómi eftir fyrri meðferð með and-CD19 lyfi.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur 300 mg af natríum í hverjum innrennslispoka, sem jafngildir 15% af ráðlögðum dagskammti fyrir fullorðna sem er 2 g skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO). Gert er ráð fyrir að sjúklingar séu færðir í skrá og eftirlit verður haft með þeim í skránni til að skilja betur langtíma öryggi og verkun Yescarta.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum með Yescarta.

Lifandi bóluefni

Öryggi ónæmisáðgerða með lifandi bóluefnum meðan á notkun Yescarta stendur eða að henni lokinni hefur ekki verið rannsakað. Ekki er mælt með bólusetningu með bóluefnum sem innihalda lifandi veirur í a.m.k. 6 vikur áður en eitilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð er hafin, meðan á meðferð stendur með Yescarta og þar til ónæmiskerfið hefur náð fullum bata eftir meðferð með Yescarta.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir

Athuga þarf hvort konur á barneignaraldri séu þungaðar áður en meðferð er hafin með Yescarta.

Sjá upplýsingar varðandi ávísun eitilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferðar til að fá upplýsingar um þörfina á öruggri getnaðarvörn hjá sjúklingum sem fá eitilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð.

Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um útsetningu til þess að hægt sé að ráðleggja um hversu lengi eigi að nota getnaðarvarnir frá meðferð með Yescarta.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Yescarta á meðgöngu. Engar dýrarannsóknir á eiturverkunum á æxlun og þroska hafa verið gerðar með Yescarta til þess að meta hvort það geti valdið fösturskaða þegar það er gefið á meðgöngu (sjá kafla 5.3).

Ekki er þekkt hvort Yescarta getur borist yfir í föstur. Ef breyttar frumur berast gegnum fylgju gætu þær valdið eiturverkunum á föstur, þ.m.t. B-eitilfrumnafæð, miðað við verkunarhátt lyfsins. Því er Yescarta ekki ráðlagt fyrir þungaðar konur eða konur á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvörn. Upplýsa skal þungaðar konur um hugsanlega áhættu fyrir föstrið. Ræða skal þungun sem á sér stað eftir meðferð með Yescarta við lækinn sem sér um meðferðina.

Íhuga skal mat á gildum ónæmisglóbúlíns og B-frumna hjá nýburum mæðra sem fá meðferð með Yescarta.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort Yescarta skilst út í brjóstamjólk eða berst til barns sem er á brjósti. Upplýsa skal konur með börn á brjósti um hugsanlega áhættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Yescarta á frjósemi. Áhrif á frjósemi karl- og kvendýra hafa ekki verið metin í dýrarannsóknunum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Yescarta hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Vegna hættu á aukaverkunum í taugakerfi, þ.m.t. breytingum á andlegu ástandi og krömpum, skulu sjúklingar forðast skal að aka eða stjórna þungum og hugsanlega hættulegum vélum eftir innrennsli með Yescarta og allt að 8 vikum eftir innrennslið eða þar til aukaverkanir í taugakerfi ganga til baka.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Öryggisupplýsingarnar sem fram koma í þessum kafla endurspeglar útsetningu fyrir Yescarta í ZUMA-1, 1./2. stigs rannsókn þar sem 108 sjúklingar með B-frumueitilæxli sem ekki er af Hodgkins gerð (non-Hodgkin lymphoma, NHL), sem svarar ekki meðferð eða þegar bakslag hefur komið fram, fengu CAR-jákvæðar T-frumur samkvæmt ráðlögðum skammti sem var miðaður við þyngd. Miðgildi lengdar eftirfylgni var 27,4 mánuðir.

Marktækustu og algengustu aukaverkanirnar voru cýtókinlosunarheilkenni (93%), heilakvilli (58%) og sýkingar (39%).

Alvarlegar aukaverkanir komu fram hjá 56% sjúklinga. Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar voru m.a. heilakvilli (22%), sýkingar af völdum ótilgreindra sýkla (16%), bakteríusýkingar (6%), daufkyrningafæð ásamt hita (6%), veirusýkingar (5%) og sótthiti (5%).

Algengustu aukaverkanirnar af stigi 3 eða hærra voru m.a. heilakvilli (31%), sýkingar af völdum ótilgreindra sýkla (19%), cýtókinlosunarheilkenni (11%), bakteríusýking (9%), málstol (7%), veirusýking (6%), óráð (6%), lágþrýstingur (6%) og háþrýstingur (6%).

Tafla með lista yfir aukaverkanir

Tilkynntar aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu koma fram hér að neðan. Þessar aukaverkanir eru skráðar með flokkun eftir líffærum og tíðni. Tíðni er skilgreind sem: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3: Aukaverkanir sem komu fram með Yescarta

Flokkun eftir líffærum (SOC)	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		
	Mjög algengar	Sýkingar af völdum ótilgreindra sýkla Veirusýkingar Bakteríusýkingar
	Algengar	Sveppasýkingar
Blóð og eitlar		
	Mjög algengar	Hvítfrumnafæð Daufkyrningafæð Blóðleysi Blóðflagnafæð
	Algengar	Storkukvilli
Ónæmiskerfi		
	Mjög algengar	Cýtókinlosunarheilkenni Gammaglóbúlínskortur

Flokkun eftir líffærum (SOC)	Tíðni	Aukaverkanir
	Algengar	Ofnæmi Eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti
Efnaskipti og næring		
	Mjög algengar	Vessaþurrð Minnkuð matarlyst Blóðfosfatskortur Blóðnatríumskortur Þyngdartap
	Algengar	Blóðkalsíumskortur Blóðalbúmínskortur
Geðræn vandamál		
	Mjög algengar	Óráð Kvíði
	Algengar	Svefnleysi
Taugakerfi		
	Mjög algengar	Heilakvilli Höfuðverkur Skjálfti Sundl Málstol
	Algengar	Ósamhæfðar hreyfingar Taugakvilli Flog Talnablinda Vöðvarykkjakrampi
	Sjaldgæfar	Bjúgur í mænu Mæubólga Ferlömum
Hjarta		
	Mjög algengar	Hraðtaktur Takttruflanir
	Algengar	Hjartastopp Hjartabilun
Æðar		
	Mjög algengar	Lágþrýstingur Háþrýstingur
	Algengar	Segamyndun Háræðalekaheilkenni
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
	Mjög algengar	Hósti Mæði Súrefnisskortur Fleiðruvökvi
	Algengar	Lungnabjúgur
Meltingarfæri		
	Mjög algengar	Niðurgangur Ógleði Uppköst Hægðatregða Kviðverkir Þurrkur í munni
	Algengar	Kyngingartregða*
Húð og undirhúð		
	Algengar	Útbrot

Flokkun eftir líffærum (SOC)	Tíðni	Aukaverkanir
Stoðkerfi og stoðvefur		
	Mjög algengar	Hreyfiröskun Verkur í útlím Bakverkir Liðverkir Vöðvaverkir
Nýru og þvagfæri		
	Algengar	Vanstarfsemi nýrna
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
	Mjög algengar	Þreyta Sóttthiti Bjúgur Kuldahrollur
Rannsóknaniðurstöður		
	Mjög algengar	Hækkun alanín amínótransferasa Hækkun aspartat amínótransferasa
	Algengar	Hækkun gallrauða

Eingöngu tilfelli frumfæðar sem (i) höfðu nýjar eða versnandi klínískar afleiðingar í för með sér eða (ii) kröfðust meðferðar eða (iii) kröfðust breytinga á núverandi meðferð eru að finna í töflu 3.

* Tilkynt hefur verið um kyngingartregðu í tengslum við eiturvekanir á taugakerfi og heilakvilla.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Cýtókínlosunarheilkenni

Cýtókínlosunarheilkenni kom fram hjá 93% sjúklinga. Ellefu prósent (11%) sjúklinga fengu cýtókínlosunarheilkenni af stigi 3 eða hærra (alvarlegt, lífshættulegt og banvænt). Miðgildi tíma þar til heilkennið kom fram var 2 dagar (á bilinu: 1 til 12 dagar) og miðgildi tímans sem það stóð yfir var 7 dagar (á bilinu: 2 til 29 dagar). Níutíu og átta prósent (98%) sjúklinga náðu bata eftir cýtókínlosunarheilkenni.

Algengustu teikn og einkenni af völdum cýtókínlosunarheilkennis voru m.a. sóttthiti (83%), lágþrýstingur (44%), hraðtaktur (24%), súrefnisskortur (23%) og kuldahrollur (20%). Alvarlegar aukaverkanir sem kunna að tengjast cýtókínlosunarheilkenni voru m.a. bráður nýrnaskaði, gáttatif, sleglahraðtaktur, hjartastopp, hjartabilun, háræðalekaheilkenni, lágþrýstingur, súrefnisskortur og HLH/MAS. Sjá kafla 4.4 hvað varðar leiðbeiningar um eftirlit og meðhöndlun.

Aukaverkanir í taugakerfi

Aukaverkanir í taugakerfi komu fram hjá 67% sjúklinga í rannsókn. Þrjátíu og tvö prósent (32%) sjúklinga fengu aukaverkanir af stigi 3 eða hærra (alvarlegar eða lífshættulegar). Miðgildi tíma þar til einkennin komu fram var 5 dagar (á bilinu: 1 til 17 dagar). Miðgildi tímans sem þau stóðu yfir var 13 dagar (á bilinu: 1 til 191 dagar). Flestir sjúklingar náðu bata eftir aukaverkanir í taugakerfi, að undanskildum 4 sjúklingum sem höfðu viðvarandi aukaverkanir í taugakerfi þegar þeir létust, dauðsföllin voru af öðrum orsökum.

Algengustu teikn og einkenni vegna aukaverkana í taugakerfi voru m.a. heilakvilli (58%), höfuðverkur (40%), skjálfti (31%), sundl (21%), málstol (18%) og óráð (17%). Tilkynt var um alvarlegar aukaverkanir á borð við heilakvilla (22%), málstol (4%), óráð (4%) og flog (1%) hjá sjúklingum sem fengu Yescarta.

Sjaldnar hefur verið greint frá öðrum aukaverkunum á taugakerfi í klínískum rannsóknum sem tóku til kyngingartregðu (5%), mæubólgu (0,2%) og ferlömunar (0,2%).

Tilkynt var um bjúg í mænu í tengslum við eiturvekanir á taugakerfi eftir markaðssetningu.

Sjá kafla 4.4 hvað varðar leiðbeiningar um eftirlit og meðhöndlun.

Daufkyrningafæð ásamt hita og sýkingar

Daufkyrningafæð ásamt hita kom fram hjá 36% sjúklinga eftir innrennsli með Yescarta. Sýkingar komu fram hjá 39% sjúklinga í ZUMA-1. Sýkingar af stigi 3 eða hærra (alvarlegar, lífshættulegar eða banvænar) komu fram hjá 26% sjúklinga. Sýkingar af stigi 3 eða hærra af völdum ótilgreindra sýkla, baktería og veira komu fram hjá 19%, 9% og 6% sjúklinga, í þessari röð. Algengasti sýkingarstaðurinn var í öndunarvegi. Sjá kafla 4.4 hvað varðar leiðbeiningar um eftirlit og meðhöndlun.

Langvarandi frumufæð

Daufkyrningafæð af stigi 3 eða hærra (þ.m.t. daufkyrningafæð ásamt hita), blóðleysi og blóðflagnafæð komu fram hjá 80%, 45% og 40% sjúklinga, í þessari röð. Langvarandi (enn til staðar á degi 30 eða sem hófst á degi 30 eða síðar) daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi af stigi 3 eða hærra kom fram hjá 26%, 24% og 10% sjúklinga, í þessari röð. Daufkyrningafæð af stigi 3 eða hærra, blóðflagnafæð og blóðleysi sem var til staðar eftir dag 93 komu fram hjá 11%, 7% og 3% sjúklinga, í þessari röð. Sjá kafla 4.4 hvað varðar leiðbeiningar um meðhöndlun.

Gammaglóbúlínskortur

Í ZUMA-1 kom gammaglóbúlínskortur fram hjá 16% sjúklinga. Samanlagt fengu 33 (31%) af 108 einstaklingum meðferð með ónæmisglóbúlíni í bláæð í 24 mánaða greiningunni. Sjá kafla 4.4 hvað varðar leiðbeiningar um meðhöndlun.

Ónæmissvörun

Ónæmissvörun við Yescarta var metin með elísuprófi (ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay) til þess að greina bindingarmótefni gegn FMC63 sem er upphaflegt mótefni and-CD19 CAR. Þrír sjúklingar mældust jákvæðir fyrir and-FMC63 áður en þeir fengu meðferð með Yescarta. Áhrif þessara mótefna á verkun og öryggi voru ekki greinanleg.

Sérstakir sjúklingahópar

Takmörkuð reynsla er af notkun Yescarta hjá sjúklingum ≥ 75 ára. Almenn var öryggi og verkun svipuð hjá sjúklingum ≥ 65 ára og sjúklingum < 65 ára sem fengu meðferð með Yescarta. Niðurstöður voru sambærilegar hjá sjúklingum með ECOG-skor (Eastern Cooperative Oncology Group) sem var 0 og 1 og eftir kyni.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmun

Engin gögn liggja fyrir um teikn um ofskömmun með Yescarta.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: **Liggur ekki fyrir**

Verkunarháttur

Yescarta er samgena ónæmismeðferð með erfðabreyttum T-frumum sem bindast krabbameinsfrumum sem tjá CD19 og eðlilegum B-frumum. Í kjölfar þess að CAR T-frumur gegn CD19 bindast markfrumum sem tjá CD19 virkja hjálparheppin CD28 og CD3-zeta boðferla sem valda virkjun og

fjölgun T-frumna, örvun frumuvirkni og seytingu bólgumyndandi frumuboða og smáboða. Þessi atburðarás leiðir til stýrðs frumudauða og dreps hjá markfrumum sem tjá CD19.

Lyfhrif

Á 2. stigi ZUMA-1 voru lyfhrif metin á 4 vikna tímabili með því að mæla tímabundna aukningu frumuboða, smáboða og annarra sameinda í blóði, að loknu innrennsli með Yescarta. Greining var gerða á gildum frumuboða og smáboða á borð við IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ og IL2R α . Hámarks aukning kom fram á fyrstu 14 dögum eftir innrennslið og gildin náðu yfirleitt upphafsgildi á ný innan 28 daga.

Þar sem áhrif Yescarta eru mjög markviss (on-target, off-tumour) má búast við B-frumnafæð eftir meðferð. Af 73 sjúklingum með metanleg sýni við upphaf meðferðarinnar höfðu 40% greinanlegar B-frumur; B-frumnafæð sem sást hjá flestum sjúklingum við upphaf meðferðarinnar mátti rekja til fyrri meðferða. Eftir meðferð með Yescarta lækkaði hlutfall sjúklinga með greinanlegar B-frumur: 20% höfðu greinanlegar B-frumur í mánuði 3 og 22% með greinanlegar B-frumur í mánuði 6. Endurheimt B-frumna kom fyrst fram í mánuði 9 þegar 56% sjúklinga höfðu greinanlegar B-frumur. Þessi tilhneiging til endurheimtar B-frumna hélt áfram og 64% sjúklinga höfðu greinanlegar B-frumur í mánuði 18 og 77% sjúklinga höfðu greinanlegar B-frumur í mánuði 24. Ekki þurfti að fylgja sjúklingum eftir, eftir að þeir sýndu framför, af þeim sökum hafði meirihluti sjúklinga með metanleg sýni svarað meðferðinni.

Greiningar sem voru framkvæmdar til þess að benda á tengsl milli gilda frumuboða og nýgengis cýtókínlosunarheilkennis eða aukaverkana í taugakerfi sýndu að hærri gildi (hámarks og AUC eftir 1 mánuð) IL-15 og IL-6 tengdust aukaverkunum í taugakerfi af stigi 3 eða hærra og cýtókínlosunarheilkenni af stigi 3 eða hærra.

Verkun og öryggi

DLBCL, PMBCL og DLBCL af völdum hnútóts eitilæxlis (ZUMA-1)

Alls 108 sjúklingar með ágengt B-eitilfrumkrabbamein, annað en Hodgkins (NHL), sem svaraði ekki meðferð eða þegar bakslag hefur komið fram, fengu meðferð með Yescarta í opinni, fjölsetra, 1/2. stigs rannsókn með stökum armi. Verkun byggðist á 101 sjúklingi á 2. stigi, þ.m.t. með vefjafræðilega staðfest DLBCL (N = 77), frumkomið stórfrumu B-eitilfrumkrabbamein í miðmæti (N = 8) eða DLBCL af völdum hnútóts eitilæxlis (N = 16) samkvæmt flokkun WHO frá 2008. DLBCL í ZUMA-1 tók til sjúklinga með DLBCL sem ekki var nánar skilgreint (NOS), aðrar DLBCL undirgerðir og B-eitilfrumkrabbamein á háu stigi (HGBCL) samkvæmt flokkun WHO frá 2016. Hjá fjörutíu og sjö sjúklingum var hægt að gera mat m.t.t. MYC og BCL-2 og/eða BCL-6 stöðu. Þrjátíu reyndust vera með tvöfalda tjáningu (double expressor) á DLBCL (oftjáningu bæði á MYC og BCL-2 próteinum); 5 voru með HGBCL með MYC, BCL-2 og/eða BCL-6 genaendurröðun (litningabreytingar í tveimur eða þremur genum (double- and triple-hit)) og 2 voru með HGBCL sem ekki var nánar skilgreint. Hjá sextíu og sex sjúklingum var hægt að gera mat m.t.t. flokkunar á uppruna frumna (B-frumur með kímíðju [GCB] eða virkjaðar B-frumur [ABC]). Af þeim voru 49 sjúklingar með GCB-gerð og 17 sjúklingar með ABC-gerð.

Sjúklingar sem voru tækir í rannsóknina voru ≥ 18 ára með sjúkdóm sem svaraði ekki meðferð sem var skilgreindur sem versnandi sjúkdómur (PD, *progressive disease*) eða stöðugur sjúkdómur (SD, *stable disease*) eftir því hver var besta svörun við síðustu umferð meðferðar, eða versnun sjúkdóms síðustu 12 mánuði eftir samgena stofnfrumuígræðslu (ASCT). Sjúklingar sem svöruðu ekki krabbameinslyfjameðferð eða fengu bakslag eftir tvær eða fleiri umferðir af altækri meðferð töldust venjulega ekki tækir í ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna. Sjúklingar þurftu í það minnsta að hafa fengið and-CD20 mótefna meðferð og meðferð sem innihélt antrasýklín áður. Sjúklingar með eitilfrumkrabbamein í miðtaugakerfi (CNS), sögu um samgena stofnfrumuígræðslu (SCT) eða fyrri and-CD19 CAR meðferð eða aðra meðferð með erfðabreyttum T-frumum, fengu ekki að taka þátt. Sjúklingar með sögu um raskanir í miðtaugakerfi (svo sem flog eða blóðþurrð í heila), útfallsbrot hjarta sem var minna en 50% eða minni súrefnismettun en 92% í eðlilegu andrúmslofti, eða

sjálfnæmissjúkdóm sem kallaði á altæka ónæmisbælingu gátu tekið þátt. Miðgildi lengdar eftirfylgni var 51,1 mánuðir (enn yfirstandandi). Samantekt á lýðfræðilegum þáttum er í töflu 4.

Tafla 4: Samantekt á lýðfræðilegum þáttum fyrir 2. stig ZUMA-1 (12 mánaða greining)

Flokkur	Allir sem gengust undir hvítfrumusöfnun (ITT) hópur 1 + 2 (N = 111)	Allir sem fengu meðferð (mITT) hópur 1 + 2 (N = 101)
<i>Aldur (ár)</i>		
Miðgildi (lágmark, hámark)	58 (23, 76)	58 (23, 76)
≥ 65	23%	24%
Karlar	69%	67%
<i>Kynþáttur</i>		
Hvítir	85%	86%
Asískir	4%	3%
Svartir	4%	4%
<i>ECOG skor</i>		
ECOG 0	41%	42%
ECOG 1	59%	58%
Miðgildi fyrir fjölda fyrri meðferða (lágmark, hámark)	3 (1, 10)	3 (1, 10)
Sjúklingar sem höfðu ekki svarað ≥ 2 fyrri meðferðum	77%	76%
Sjúklingar sem fengu bakslag innan 1 árs eftir samgena ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna (ASCT)	20%	21%
Sjúklingar með 3/4 á IPI skala (International Prognostics Index)	46%	46%
Sjúklingar með sjúkdóm af stigi III/IV	85%	85%

Yescarta var gefið sem stakt innrennsli í markskammtinum 2×10^6 and-CD19 CAR T frumur/kg eftir eitilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð sem nam 500 mg/m^2 af sýklófosfamíði í bláæð og 30 mg/m^2 af flúdarabíni í bláæð á dögum 5, 4 og 3 fyrir notkun Yescarta. Krabbameinslyfjameðferð á tímabilinu milli hvítfrumusöfnunar og eitilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferðar var ekki leyfð. Allir sjúklingar voru lagðir inn á sjúkrahús til eftirlits í a.m.k. 7 daga eftir innrennslið með Yescarta.

Af þeim 111 sjúklingum sem gengust undir hvítfrumusöfnun fengu 101 Yescarta. Níu sjúklingar fengu ekki meðferð, einkum vegna versnandi sjúkdóms eða alvarlegra aukaverkana eftir að þátttaka hófst og áður en frumur voru gefnar. Einn af sjúklingunum 111 fékk ekki lyfið vegna framleiðslugalla. Miðgildi tíma frá hvítfrumusöfnun þar til lyfið var gefið var 17 dagar (á bilinu: 14 til 51 dagar) og miðgildi tíma frá hvítfrumusöfnun þar til innrennsli var gefið var 24 dagar (á bilinu: 16 til 73 dagar). Miðgildi skammts var $2,0 \times 10^6$ and-CD19 CAR T frumur/kg. Meðferðarþýði (ITT) var skilgreint sem allir sjúklingar sem gengust undir hvítfrumusöfnun, aðlagð meðferðarþýði (mITT) var skilgreint sem allir sjúklingar sem fengu Yescarta.

Megin endapunkturinn var hlutlægt svörunarhlutfall (ORR). Aukalegir endapunkturar voru m.a. lengd svörunar (DOR), heildarlifun (OS) og alvarleiki aukaverkana. Fyrirfram var tilgreint að ORR yrði prófað hjá fyrstu 92 sjúklingunum sem fengu meðferð og það var mun hærra en fyrirfram tilgreinda tíðnin sem nam 20% ($P < 0,0001$).

Í megin greiningunni (lágmarks eftirfylgni 6 mánuðir) var ORR 72% og fulla svörunin (CR) var af tíðninni 51% byggt á aðlöguðu meðferðarþýði, samkvæmt óháðri matsnefnd. Í 12 mánaða eftirfylgnigreiningunni (tafla 5) var ORR 72% og CR hlutfallið var 51%. Miðgildi tíma fram að svörun var 1,0 mánuður (á bilinu: 0,8 til 6,3 mánuðir). Lengd svörunar var meiri hjá sjúklingum sem náðu fullri svörun en hjá sjúklingum með bestu svörun af hlutasvörun (PR). Af þeim 52 sjúklingum sem náðu CR voru 7 sjúklingar með stöðugan sjúkdóm (SD) og 9 sýndu hlutasvörun við upphaflegt æxlismat sem breyttist ekki yfir í CR fyrr en eftir 6,5 mánuði. ORR niðurstöður fyrir PMBCLog DLBCL af völdum hnútóts eitilæxlis voru í báðum tilfellum 88%. CR tíðnin var 75% og 56%, í þessari röð. Hjá meðferðarþýðinu sem taldi 111 sjúkling reyndist ORR vera 66% og CR 47%. Aðrar niðurstöður voru í samræmi við þær sem komu fram hjá mITT þýðinu.

Í 24 mánaða eftirfylgnigreiningunni sem byggð var á aðlöguðu meðferðarþýði (niðurstöður frá óháðri matsnefnd) héldust ORR og CR hlutfallið 74% og 54%, í þessari röð. Miðgildi tíma fram að svörun var 1,0 mánuður (á bilinu: 0,8 til 12,2 mánuðir). Lengd svörunar var meiri hjá sjúklingum sem náðu fullri svörun en hjá sjúklingum með bestu hlutasvörun (tafla 5). Af þeim 55 sjúklingum sem náðu fullri svörun voru 7 sjúklingar með stöðugan sjúkdóm og 10 sýndu hlutasvörun við upphaflegt æxlismat, sem breyttist ekki yfir í fulla svörun fyrr en 12 mánuðum eftir innrennsli með Yescarta. Miðgildi fyrir lengd svörunar og miðgildi heildarlifunar hafði ekki náðst (tafla 5). Í 36 mánaða greiningu (miðgildi eftirfylgnirannsóknar var í 39,1 mánuðir) var miðgildi heildarlifunar 25,8 mánuðir og 47 sjúklingar (47*) voru enn á lífi. Í 48 mánaða greiningu (miðgildi eftirfylgnirannsóknar var 51,1 mánuður) var miðgildi heildarlifunar 25,8 mánuðir og 43 sjúklingar (44*) voru enn á lífi.

*Kaplan-Meier mat á tíðni heildarlifunar eftir 3 ár var 47% og eftir 4 ár var 44%.

Á 1. stigi ZUMA-1 voru 7 sjúklingar meðhöndlaðir. Fimm sjúklingar sýndu svörun, þar af 4 CR. Í 12 mánaða eftirfylgnigreiningunni voru 3 sjúklingar enn með CR 24 mánuðum eftir innrennsli með Yescarta. Í 24 mánaða eftirfylgnigreiningunni voru þessir 3 sjúklingar enn með CR 30 til 35 mánuðum eftir innrennsli Yescarta.

Tafla 5. Samantekt verkunarniðurstaðna fyrir ZUMA-1 2. stig

Flokkur	Allir sem gengust undir hvítfrumusöfnun (ITT) hópur 1 + 2 (N = 111)		Allir sem fengu meðferð (mITT) hópur 1 + 2 (N = 101)	
	12 mánaða greining	24 mánaða greining	12 mánaða greining	24 mánaða greining
ORR (%) [95% CI]	66 (56; 75)	68 (58; 76)	72 (62; 81)	74 (65; 82)
CR (%)	47	50	51	54
Lengd svörunar ^a , miðgildi (bil) í mánuðum	14,0 (0,0; 17,3)	NE (0,0; 29,5)	14,0 (0,0; 17,3)	NE (0,0; 29,5)
Lengd svörunar ^a , CR, miðgildi (bil) í mánuðum	NE (0,4; 17,3)	NE (0,4; 29,5)	NE (0,4; 17,3)	NE (0,4; 29,5)
Heildarlifun, miðgildi (mánuðir) [95% CI]	17,4 (11,6; NE)	17,4 (11,6; NE)	NE (12,8; NE)	NE (12,8; NE)
6 mánaða 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 mánaða 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 mánaða 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 mánaða OS (%) [95% CI]	Á ekki við	47,7 (38,2; 56,7)	Á ekki við	50,5 (40,4; 59,7)

NE= ekki hægt að meta (náðist ekki, *not estimable*)

a Lengd svörunar var skert (censored) þegar stofnfrumuígræðsla fór fram hjá einstaklingum sem fengu stofnfrumuígræðslu meðan á svörun stóð.

Athugasemdir: Miðgildi eftirfylgni í 12 mánaða greiningunni var 15,1 mánuður. Miðgildi eftirfylgni í 24 mánaða greiningunni var 27,1 mánuður. OS á við um tímabilið frá degi hvítfrumusöfnunarinnar (ITT) eða Yescarta innrennslisins (mITT) til dauða af hvaða orsök sem er.

SCHOLAR-1

Afturskyggn, samsett greining á sjúklingastigi á niðurstöðum tengdum ágengu eítílfrumukrabbameini, öðru en Hodgkins (NHL), sem svaraði ekki meðferð (N = 636) var framkvæmd (Crump et al., 2017) til að gefa staðfestingu á fyrirfram skilgreinda 20% viðmiðunarsvörunarhlutfallinu og sögulegu samhengi til að túlka niðurstöður ZUMA-1. Greiningin tók til sjúklinga sem höfðu ekki svarað (stöðugur sjúkdómur [SD] eða PD) síðustu umferð meðferðar eða fengið bakslag á síðustu 12 mánuðunum eftir samgena stofnfrumuígræðslu. Metin var svörun og lifun eftir meðferð með tiltækri hefðbundinni meðferð (standard of care). ORR var 26% [95% CI (21, 31)] og CR tíðnin var 7% [95% CI (3, 15)], auk þess sem miðgildi OS var 6,3 mánuðir.

5.2 Lyfjahvörf

Hámarksgildi and-CD19 CAR T-frumna kom fram á fyrstu 8 til 15 dögum eftir innrennslið með Yescarta. Miðgildi hámarksgildis and-CD19 CAR T-frumna í blóðinu (C_{max}) var 38,3 frumur/ μ l (á bilinu: 0,8 til 1513,7 frumur/ μ l), sem lækkaði í miðgildi sem nam 2,1 frumum/ μ l eftir 1 mánuð (á bilinu: 0 til 167,4 frumur/ μ l) og í miðgildi sem nam 0,4 frumum/ μ l eftir 3 mánuði (á bilinu: 0 til 28,4 frumur/ μ l) eftir innrennslið með Yescarta.

Aldur (á bilinu: 23 til 76 ára) og kyn höfðu engin marktæk áhrif á AUC og C_{max} fyrir Yescarta.

Fjöldi and-CD19 CAR T frumna í blóðinu var í jákvæðu samhengi við hlutlægt svörunarhlutfall (CR eða PR). Miðgildi C_{max} fyrir and-CD19 CAR T frumur hjá öllum sem svöruðu meðferð (N = 71) var 216% hærra en sambærileg gildi hjá þeim sem ekki svöruðu meðferð (N = 25) (43,6 frumur/ μ l *samanborið við* 20,2 frumur/ μ l). Miðgildi AUC_{Dagur 0-28} hjá sjúklingum sem svöruðu meðferð (N = 71) var 253% af sambærilegum gildum hjá sjúklingum sem svöruðu ekki meðferð (N = 25) (562,0 dagar x frumur/ μ l *samanborið við* 222,0 dagar x frumur/ μ l).

Yescarta inniheldur samgena T-frumur úr mönnum. Þau umbrotsefni sem búið er við eru dæmigerðar afurðir frumuniðurbrots vegna eðlilegra úthreinsunarferla frumu. Af þeim sökum er gert ráð fyrir að CAR T-frumurnar sem gefnar voru með innrennsli hreinsist út með tímanum. Fjöldi and-CD19 CAR T-frumna minnkaði og nálgadist upphafsgildi í mánuði 3 eftir innrennslið.

Rannsóknir á Yescarta hjá sjúklingum með skerta lifrar- og nýrnastarfsemi voru ekki gerðar.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Yescarta inniheldur erfðabreyttar T frumur manna og því liggja ekki fyrir nein dæmigerð *in vitro* próf, *ex vivo* líkön eða *in vivo* líkön til þess að útskýra nákvæmlega eiginleika lyfsins sem unnið er úr efni frá mönnum með tilliti til eiturverkana. Því hafa hefðbundnar rannsóknir á eiturverkunum í tengslum við lyfjaþróun ekki verið framkvæmdar.

Engar rannsóknir hafa verið framkvæmdar á krabbameinsvaldandi áhrifum eða eiturverkunum á erfðaeefni með Yescarta.

Engar rannsóknir hafa verið framkvæmdar til að meta áhrif Yescarta á fíjósemi, æxlun og þroska.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Cryostor CS10
Natríumklóríð
Albúmín úr sermi manna

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Yescarta helst stöðugt í 1 ár þegar það er geymt frosið í gufufasa fljótandi köfnunarefnis ($\leq -150^{\circ}\text{C}$).

Stöðugleiki Yescarta eftir að það hefur þiðnað algjörlega varir allt að 3 klst. við stofuhita (20°C til 25°C). Hins vegar skal hefja innrennslið með Yescarta innan 30 mínútna eftir að það hefur þiðnað algjörlega og heildar innrennslistíminn fyrir Yescarta skal ekki vera lengri en 30 mínútur. Ekki skal frysta aftur lyf sem búið er að þíða.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Yescarta þarf að geyma í gufufasa fljótandi köfnunarefnis ($\leq -150^{\circ}\text{C}$) og Yescarta þarf að haldast frosið þar til sjúklingur er tilbúinn til meðferðar til þess að tryggja að sjúklingur fái lífvænlegar, lifandi samgena frumur.

Geymsluskipting eftir þíðingu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Frystigeymslupoki úr etýlenvínýlasetati með innsiglaðri aukaslöngu og tveimur tiltækum ástungustöðum, sem inniheldur um það bil 68 ml af frumuördreif.

Einum frystigeymslupoka er pakkað sér í flutningshylki.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Geislun gæti gert lyfið óvirkt.

Varúðarreglur við flutning og förgun lyfsins.

Flytja skal Yescarta innan stofnunarinnar í lokuðum, óbrjótanlegum og lekaheldum ílátum.

Yescarta inniheldur erfðabreyttar frumur úr blóði manna. Fylgja skal staðbundnum leiðbeiningum um meðferð úrgangsefna sem unnin eru úr mönnum hvað varðar ónotuð lyf eða úrgangsefni. Meðhöndla skal og farga öllu efni sem hefur verið í snertingu við Yescarta (föstum og fljótandi úrgangi) í samræmi við staðbundnar reglur um förgun úrgangsefna sem unnin eru úr mönnum.

Forðast þarf útsetningu fyrir Yescarta fyrir slysi. Fylgja skal staðbundnum reglum um meðferð efna sem unnin eru úr mönnum ef um er að ræða útsetningu fyrir slysi, sem geta meðal annars falið í sér að skola mengaða húð og fjarlægja mengaðan fatnað. Sótthreinsa þarf vinnufleti og efni sem hafa komist í snertingu við Yescarta með viðeigandi sótthreinsiefni.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1299/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. ágúst 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda líffræðilegra virkra efna

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Lykilatriði:

Aðgengi að tocilizumabi og fullgilding stofnunar

Til að lágmarka áhættuna í tengslum við meðferð með Yescarta, þarf markaðsleyfishafinn að tryggja að sjúkrahús og tengdar deildir, sem gefa Yescarta, hafi fengið sérstaka fullgildinguna í samræmi við samþykktu dreifingaráætlunina.

Markaðsleyfishafinn þarf að tryggja að tafarlaus aðgangur sé að minnsta kosti að einum skammti af tocilizumabi á staðnum fyrir hvern sjúkling til meðferðar við cýtókínlosunarheilkenni áður en meðferð sjúklings er hafin. Sjúkrahús skulu hafa aðgang að viðbótarskammti af tocilizumabi innan 8 klst. eftir gjöf síðasta skammts.

Yescarta verður aðeins afhent sjúkrahúsum og tengdum deildum sem hafa fengið fullgildinguna og aðeins ef heilbrigðisstarfsmenn sem taka þátt í meðferð sjúklings hafa lokið fræðsluáætluninni.

Fræðsluáætlun - Áður en Yescarta er markaðssett í hverju aðildarríki verður markaðsleyfishafinn að komast að samkomulagi um innihald og uppsetningu fræðsluefnisins við lyfjafyrirvöld viðkomandi ríkis.

Fræðsluáætlun fyrir heilbrigðisstarfsmenn

Markaðsleyfishafinn skal sjá til þess að allir heilbrigðisstarfsmenn sem áætlað er að ávísi, afhendi og gefi Yescarta í hverju aðildarríki þar sem Yescarta er markaðssett fái afhent leiðbeiningarskjal til að:

- auðvelda greiningu á cýtókínlosunarheilkenni og alvarlegum aukaverkunum í taugakerfi
- auðvelda meðferð á cýtókínlosunarheilkenni og alvarlegum aukaverkunum í taugakerfi
- tryggja fullnægjandi eftirlit með cýtókínlosunarheilkenni og alvarlegum aukaverkunum í taugakerfi
- auðvelda miðlun á viðeigandi upplýsingum til sjúklinga
- tryggja að tilkynnt sé um aukaverkanir á fullnægjandi og viðeigandi hátt
- tryggja að ítarlegar leiðbeiningar um þíðingaraðferðina séu afhentar
- tryggja að minnst einn skammtur af tocilizumabi fyrir hvern sjúkling sé fáanlegur á staðnum áður en sjúklingur er meðhöndlaður

Fræðsluáætlun fyrir sjúklinga

Til að upplýsa og útskýra fyrir sjúklingum

- áhættuna af cýtókínlosunarheilkenni og alvarlegum aukaverkunum í taugakerfi, sem tengjast Yescarta
- nauðsyn þess að tilkynna meðferðarlækninum tafarlaust um einkennin
- nauðsyn þess að vera í nálægð við staðinn þar sem Yescarta var gefið í a.m.k. 4 vikur eftir innrennsli Yescarta
- nauðsyn þess að hafa öryggiskort fyrir sjúklinga alltaf meðferðis

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
<p>Rannsókn á öryggi lyfs, án inngríps, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): Til að meta öryggisupplýsingarnar, þ.m.t. langtímaöryggi hjá sjúklingum með illkynja B-eitilfrumusjúkdóma sem meðhöndlaðar eru með axicabtagene ciloleucel eftir markaðssetningu, skal umsækjandi framkvæma og leggja fram rannsókn á grundvelli skráningar.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Uppfærsla á skýrslum: Árlegar öryggisskýrslur og 5 árlegar bráðabirgðaskýrslur • Lokaskýrsla rannsóknarinnar: Desember 2038

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR (HYLKI)

1. HEITI LYFS

Yescarta, 0,4 – 2 x 10⁸ frumur innrennslislyf, ördreifa axicabtagene ciloleucel (CAR+ lífvænlegar T frumur)

2. VIRK(T) EFNI

Samgena T frumur sem breytt er með retróveirugenaferju sem kóðar fyrir and-CD19 CD28/CD3-zeta blendingsmótefnaviðtaka (CAR) með markskammti sem nemur 2 x 10⁶ and-CD19 CAR-jákvæðum lífvænlegum T frumum/kg.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Cryostor CS10, albúmín manna, natríumklóríð. Frekari upplýsingar er að finna í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, ördreifa

Einn sæfður innrennslispoki.

Innihald: u.þ.b. 68 ml af frumuördreifunni.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Má ekki geisla

Aðeins til notkunar í bláæð.

Blandið innihald þokans varlega meðan lyfið þiðnar.

EKKI MÁ nota hvítfrumueyðandi síu.

STOPP staðfestið auðkenni sjúklings áður en innrennslí hefst.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Eingöngu til samgena notkunar.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið frosið í gufufasa fljótandi köfnunarefnis $\leq -150^{\circ}\text{C}$.
Má ekki frysta aftur.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Inniheldur erfðabreyttar frumur úr blóði manna.
Fargið í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðferð ónotaðra lyfja og úrgangs og meðferð úrgangsefna úr mönnum.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/18/1299/001

13. LOTUNÚMÉR, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Lotunr.:
Kite auðkenni sjúklings:
Annað auðkenni sjúklings:
Nafn sjúklings:
Fæðingardagur sjúklings:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

INNRENNSLISPOKI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Yescarta, 0,4 – 2 x 10⁸ frumu innrennslislyf, ördreifa axicabtagene ciloleucel (CAR+ lífvænlegar T frumur)
Aðeins notkunar í bláæð.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist:

4. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Lotunr.:
Kite auðkenni sjúklings:
Annað auðkenni sjúklings:
Nafn sjúklings:
Fæðingardagur sjúklings:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

Einn sæfður innrennslispoki.
Innihald: u.þ.b. 68 ml af frumuördreifunni.

6. ANNAD

Einungis til samgena notkunar.
Staðfestið auðkenni sjúklings.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Yescarta, 0,4 – 2 x 10⁸ frumu innrennslislyf, ördreifna
axicabtagene ciloleucel (CAR+ lífvænlegar T frumur)

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn afhendir þér öryggiskort fyrir sjúklinga. Lestu það vandlega og fylgdu leiðbeiningunum á því.
- Sýndu lækninum eða hjúkrunarfræðingnum öryggisskortið þegar þú heimsækir þau eða ef þú ferð á sjúkrahús.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Yescarta og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Yescarta
3. Hvernig gefa á Yescarta
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Yescarta
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Yescarta og við hverju það er notað

Yescarta er genameðferðarlyf sem er notað til að meðhöndla fullorðna einstaklinga með ágengt dreift B-stórfrumueitilæxli (DLBCL) og frumkomið stórfrumu B-eitilfrumukrabbamein í miðmæti (PMBCL) sem koma fram í eitlavef (hluta ónæmiskerfisins) og hafa áhrif á tegund hvítra blóðfrumna sem kallast B-eitilfrumur og önnur líffæri líkamans. Of mikill fjöldi þessara óeðlilegu hvítu blóðfrumna safnast upp í líkamsvef og þetta er ástæðan fyrir þeim einkennum sem þú kannt að finna fyrir. Lyfið er notað til að meðhöndla þessa sjúkdóma þegar önnur lyf sem eru í boði virka ekki lengur.

Lyfið er útbúið sérstaklega fyrir þig sem stök lyfjagjöf með þínum eigin hvítu blóðfrumum sem búíð er að breyta. Það er gefið með dreypi (*innrennsli*) í æð (*í bláæð*).

2. Áður en byrjað er að gefa Yescarta

Þú mátt ekki fá Yescarta ef um er að ræða ofnæmi fyrir einhverju innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Ef þú heldur að þú gætir verið með ofnæmi skaltu leita ráða hjá lækninum.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Yescarta er gert úr þínum eigin hvítu blóðfrumum og má aðeins gefa þér (*samgena notkun*).

Áður en þú færð Yescarta skaltu láta lækninn vita ef þú:

- ert með vandamál tengd taugakerfinu (svo sem flog, slag eða minnistap).
- ert með nýrnakvilla.
- ert með lág blóðfrumugildi (blóðfrumutalning).
- hefur fengið stofnfrumuígræðslu á síðustu 4 mánuðum.

- er með einhverja lungna-, hjarta- eða blóðþrýstingskvilla (lækkaður eða hækkður).
- ert með einkenni um hýsilsótt (graft versus host disease). Þetta gerist þegar ígræddar frumur ráðast á líkamann og veldur einkennum eins og útbrotum, ógleði, uppköstum, niðurgangi og blóðugum hægðum.
- tekur eftir því að einkenni krabbameinsins versna. Ef þú ert með eítílfrumukrabbamein geta einkennin verið hiti, slappleiki, nætursviti, skyndilegt þyngdartap.
- ert með sýkingu. Sýkingin verður meðhöndluð áður en Yescarta innrennslið er gefið.
- hefur verið með lifrabólgu B, lifrabólgu C eða HIV sýkingu.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss) skaltu leita ráða hjá læknum áður en þú færð Yescarta.

Prófanir og athuganir

Áður en þú færð Yescarta mun lækinn:

- Athuga lungun, hjartað og blóðþrýstinginn.
- Leita að teiknum um sýkingar; allar sýkingar verða meðhöndlaðar áður en þú færð Yescarta.
- Athuga hvort krabbameinið sé að versna.
- Leita að teiknum um hýsilsótt sem getur komið fram eftir ígræðslu.
- Athuga blóðið með tilliti til þvagsýru og þess hversu margar krabbameinsfrumur eru í blóðinu. Þetta sýnir hvort þú sért í aukinni hættu á að fá sjúkdóm sem kallast æxlislysuheilkenni. Þú gætir fengið lyf til að koma í veg fyrir sjúkdóminn.
- Athuga hvort lifrabólga B, lifrabólga C eða HIV sýking sé til staðar.
- Athuga hvort þú hafir fengið bólusetningu á síðustu 6 vikum eða hvort þú ætlir að fá bólusetningu á næstu mánuðum.

Eftir að þú hefur fengið Yescarta

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita tafarlaust ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig:

- Kuldahrollur, veruleg þreyta, slappleiki, sundl, höfuðverkur, hósti, mæði eða hraður hjartsláttur, sem geta verið einkenni um sjúkdóm sem kallast cýtókínlosunarheilkenni. Mældu hitann tvisvar á dag í 3-4 vikum eftir meðferð með Yescarta. Ef þú ert með háan hita skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn.
- Flog, skjálfti, talerfiðleikar eða óskýrt tal, meðvitundarleysi eða skert meðvitund, rugl og vistarfirring, skortur á jafnvægi eða samhæfingu
- Hiti, sem getur verið einkenni sýkingar
- Veruleg þreyta, slappleiki og mæði, sem geta verið einkenni um skort á rauðum blóðfrumum
- Aukin tilhneiging til að fá blæðingu eða mar, sem getur verið einkenni um lítinn fjölda blóðfrumna sem kallast blóðflögur

Lækinn mun framkvæma blóðfrumutalningu reglulega, þar sem dregið getur úr fjölda blóðfrumna og annarra blóðhluta.

Þú mátt ekki gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur til ígræðslu.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss) skaltu leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þú færð Yescarta. Lækinn þarf hugsanlega að hafa sérstakt eftirlit með þér meðan á meðferðinni stendur með Yescarta.

Hugsanlegt er að í sumum tilvikum sé ekki hægt að veita áætlaða meðferð með Yescarta. Til dæmis:

- Ef innrennsli með Yescarta er seinkað um meira en 2 vikur eftir að þú færð undirbúningsmeðferð með krabbameinslyfjum getur verið að þú þurfir að fá frekari undirbúningsmeðferð með krabbameinslyfjum.

Börn og unglingar

Yescarta skal ekki nota handa börnum og unglungum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Yescarta

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Áður en þú færð Yescarta skaltu láta lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú tekur lyf sem veikja ónæmiskerfið svo sem barkstera, þar sem slík lyf geta truflað verkun Yescarta.

Einkum er mikilvægt að þér séu ekki gefin ákveðin bóluæfni sem kallast lifandi bóluæfni:

- Sex vikum áður en þú færð skammtíma krabbameinslyfjameðferðina (sem kallast eítillfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð) til að undirbúa líkamann fyrir Yescarta frumurnar.
- Meðan á meðferð með Yescarta stendur
- Eftir meðferð á meðan ónæmiskerfið er að jafna sig.

Leitaðu ráða hjá læknum ef þú þarft einhverjar bólusetningar.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað. Það er vegna þess að ekki er þekkt hvaða áhrif Yescarta hefur á konur á meðgöngu eða sem eru með barn á brjósti og það getur haft skaðleg áhrif á ófædda barnið eða barn sem er á brjósti.

- Ef þú ert þunguð eða ef þú heldur að þú sért þunguð eftir að hafa fengið meðferð með Yescarta, skaltu tafarlaust hafa samband við lækninn.
- Þungunarpróf verður framkvæmt áður en meðferðin er hafin. Yescarta má aðeins gefa ef niðurstöðurnar sýna að þú sért ekki þunguð.

Ræddu meðgöngu við lækninn ef þú hefur fengið Yescarta.

Akstur og notkun véla

Sumir einstaklingar kunna að finna fyrir þreytu, sundli eða einhverjum skjálfta eftir gjöf Yescarta. Ef þú finnur fyrir þessu skaltu ekki aka eða nota stórar vélar fyrr en a.m.k. 8 vikum eftir innrennslið eða þar til læknirinn segir að þú hafir náð fullum bata.

Yescarta inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 300 mg af natríum (megin innihaldsefnið í matar-/borðsalti) í hverjum innrennslispoka. Þetta jafngildir 15% af ráðlögðum hámarks dagsskammti af natríum fyrir fullorðna.

3. Hvernig gefa á Yescarta

Yescarta er alltaf gefið af heilbrigðisstarfsmanni.

- Þar sem Yescarta er búið til úr þínum eigin hvítu blóðfrumum verður frumunum safnað hjá þér til þess að unnt sé að búa til lyfið. Læknirinn tekur svólítið af blóðinu þínu með því að nota hollegg sem komið er fyrir í bláæð (aðferð sem kallast hvítfrumusöfnun). Svólítið af hvítum blóðfrumum eru fjarlægðar úr blóðinu og afgangurinn af blóðinu er gefinn aftur í bláæðina. Þetta getur tekið 3 til 6 klst. og gæti þurft að endurtaka.
- Hvítu blóðfrumurnar eru síðan frystar og sendar í burtu til að hægt sé að búa til Yescarta. Venjulega tekur það u.þ.b. 3 til 4 vikur að fá Yescarta meðferðina en tíminn getur verið breytilegur.

Lyf sem gefin eru áður en Yescarta meðferðin er hafin

Hugsanlegt að þér verði gefin önnur lyf 30 til 60 mínútum áður en Yescarta er gefið. Þetta er til að koma í veg fyrir innrennslisviðbrögð og hita. Þessi lyf geta m.a. verið:

- Parasetamól.

- Andhistamín eins og dífenhýdramín.

Áður en þú færð Yescarta færðu önnur lyf á borð við undirbúningsmeðferð með krabbameinslyfjum, sem gerir breyttu hvítu blóðfrumunum í Yescarta kleift að fjölga sér í líkama þínum þegar þér er gefið lyfið.

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn munu ganga vandlega úr skugga um að um þitt lyf sé að ræða.

Hvernig Yescarta er gefið

Yescarta er alltaf gefið af lækni á viðurkenndri meðferðarstofnun.

- Yescarta er gefið í stökum skammti.
- Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn munu gefa þér stakt innrennsli með Yescarta í gegnum hollegg sem settur er í bláæð (*innrennsli í bláæð*) í u.þ.b. 30 mínútum.
- Yescarta er erfiðabreytt útgáfa hvítu blóðfrumunum þínum. Heilbrigðisstarfsmaðurinn sem sér um meðferðina mun því gera viðeigandi varúðarráðstafanir (nota hanska og hlífðargleraugu) til að koma í veg fyrir að hugsanlegir smitsjúkdómar berist áfram og fylgir staðbundnum leiðbeiningum um meðferð úrgangsefna sem unnin eru úr mönnum til hreinsunar eða förgunar á öllu efni sem hefur komist í snertingu við lyfið.

Þú þarft að fá innrennslið með Yescarta á fullgildri heilbrigðisstofnun og útskrifast ekki fyrir en læknirinn telur öruggt fyrir þig að fara heim.

Læknirinn framkvæmir hugsanlega blóðrannsóknir til þess að fylgjast með aukaverkunum.

Eftir að þú hefur fengið Yescarta

- Gerðu áætlun um að halda þig nálægt sjúkrahúsinu þar sem þú fékkst meðferðina í a.m.k. 4 vikur eftir að þú fékkst Yescarta. Læknirinn mun ráðleggja þér að fara aftur á sjúkrahúsið daglega í a.m.k. 10 daga og mun íhuga hvort þú þurfir að leggjast inn á sjúkrahús fyrstu 10 dagana eftir innrennslið. Það er til þess að læknirinn geti athugað hvort meðferðin sé að virka og hjálpað þér ef þú færð einhverjar aukaverkanir.

Ef þú getur ekki mætt þegar þú átt tíma skaltu hringja í lækinn eða fullgilda heilbrigðisstofnun um leið og þú getur til þess að fá annan tíma.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Yescarta getur valdið aukaverkunum á ónæmiskerfið sem geta reynst alvarlegar eða lífshættulegar og geta leitt til dauða.

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir með Yescarta.

Mjög algengar (kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Hiti, kuldahrollur, lækkaður blóðþrýstingur sem getur valdið einkennum á borð við sundl, vönkun og vökva í lungum sem eru hugsanlega alvarleg og geta reynst banvæn (öll einkenni sjúkdóms sem nefnist cýtókinlosunarheilkenni)
- Hiti eða kuldahrollur
- Fækkun rauðra blóðfrumna (frumur sem bera súrefni) sem getur valdið verulegri þreytu og skorti á orku
- Lágur blóðþrýstingur, sundl
- Ógleðitilfinning, hægðatregða, niðurgangur, verkir í maga eða uppköst
- Höfuðverkur, skert meðvitund, talerfiðleikar, órói, skjálfti
- Fækkun hvítra blóðfrumna sem eru mikilvægar gegn sýkingum

- Lækkuð gildi natríums, fosfats eða kalíums sem koma fram í blóðprufum
- Breytingar á takti eða tíðni hjartsláttar
- Kviði
- Fækkun frumna sem gera blóðinu unnt að storkna (blóðflagnafæð)
- Sýkingar í blóði af völdum baktería, veira eða aðrar gerðir sýkinga
- Mæði, hósti
- Lág gildi mótefna sem nefnast ónæmisglóbúlín, sem getur leitt til sýkingar
- Hár blóðþrýstingur
- Þroti í útlimum, vökvi kringum lungun (vökvi í brjóstholi)
- Vöðva- og liðverkir, bakverkir
- Veruleg þreyta
- Vökvaskortur
- Minnkuð matarlyst, þyngdartap
- Rugl
- Hækkuð gildi lifrarensíma sem koma fram í blóðprufum
- Þurrkur í munni
- Lágt súrefnisgildi í blóði
- Verkur í höndum og fótum.

Algengar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Erfiðleikar við að skilja tölur, minnistap, flog, skert stjórn á líkamshreyfingum
- Bilun í nýrum sem veldur því að líkaminn safnar vökva, en það getur verið alvarlegt eða lífshættulegt
- Vökvi í lungum
- Lungnasýking
- Hjartað stöðvast skyndilega og óvænt (hjartastopp); þetta er alvarlegt eða lífshættulegt
- Hjartabilun
- Vöðvakrampar
- Kyngingarerfiðleikar
- Vökvi lekur úr æðum inn í nærliggjandi vefi. Þetta getur valdið þyngdaraukningu og öndunarerfiðleikum
- Lækkað gildi kalsíums sem kemur fram í blóðprufum.
- Sýkingar í blóði af völdum sveppa
- Lækkað gildi albúmíns sem kemur fram í blóðprufum
- Húðútbrot
- Hækkað gildi gallrauða sem gefur til kynna hvernig lifrin starfar, sem kemur fram í blóðprufum
- Einkenni blóðtappa
- Erfiðleikar með svefn
- Ofnæmi.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Bólga og þroti í mænu sem getur valdið hluta- eða fullri lömum í útlimum og búk.

Látið lækninn vita tafarlaust um allar aukaverkanir sem taldar eru upp hér að ofan. Ekki reyna að meðhöndla einkennin sjálf/ur með öðrum lyfjum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Yescarta

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar læknum.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á áletrun ílátsins og innrennslispoka.

Geymið frosið í gufufasa fljótandi köfnunarefnis $\leq -150^{\circ}\text{C}$ þar til lyfið er þítt fyrir notkun. Má ekki frysta aftur.

Lyfið inniheldur erfðabreyttar blóðfrumur úr mönnum. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur um meðhöndlun úrgangsefna sem unnin eru úr mönnum. Þar sem hæfir heilbrigðisstarfsmenn munu gefa lyfið bera þeir ábyrgð á réttri förgun þess. Markmiðið er að vernda umhverfið

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Yescarta inniheldur

Virka innihaldsefnið er axicabtagene ciloleucel. Hver innrennslispoki af Yescarta sem tilheyrir tilteknum sjúklingi inniheldur ördreifðu af and-CD19 CAR T frumum í u.þ.b. 68 ml sem veitir markskammtinn 2×10^6 and-CD19 CAR-jákvæðar lífvænlegar T frumur/kg.

Önnur innihaldsefni (hjálparefni) eru: Cryostor CS10, natríumklóríð, albúmín manna. Sjá kafla 2 „Yescarta inniheldur natríum“.

Lýsing á útliti Yescarta og pakkingastærðir

Yescarta er tær eða ógegnsæ, hvít/rauðleit ördreifa með frumum til innrennslis, sem kemur fyrir í innrennslispoka sem er pakkað sér í málmhylki. Einn innrennslispoki inniheldur um það bil 68 ml af frumuördreifðu.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
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 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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Mikilvægt er að lesa allar leiðbeiningarnar áður en Yescarta er gefið.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

- Yescarta inniheldur erfðabreyttar frumur úr blóði manna. Fylgja skal staðbundnum leiðbeiningum um meðferð efna sem unnin eru úr mönnum.
- Flytja skal Yescarta innan stofnunarinnar í lokuðum, óbrjótanlegum og lekaheldum ílátum.
- Yescarta er framleitt úr samgena blóði sjúklings sem safnað er með hvítfrumuskiljun. Búnaður til hvítfrumuskiljunar og Yescarta geta falið í sér hættu á því að smitandi veirusjúkdómar berist áfram í heilbrigðisstarfsmann sem meðhöndlar lyfið. Þess vegna skal heilbrigðisstarfsmaðurinn viðhafa viðeigandi varúðarráðstafanir (vera í hönskum og nota hlífðargleraugu) við meðhöndlun búnaðar fyrir hvítfrumusöfnun eða Yescarta til þess að koma í veg fyrir að smitsjúkdómar berist áfram.
- Hreinsa verður vinnufleti og efni sem hugsanlega hafa komist í snertingu við Yescarta í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðferð úrgangsefnis úr mönnum.

Undirbúningur fyrir innrennsli Yescarta

- Sannreynið að auðkenni sjúklingsins (ID) sé það sama og auðkenni fyrir sjúkling á hylkinu utan um Yescarta.
- Ekki má taka Yescarta lyfjapokann úr málmhylkinu ef upplýsingarnar á sérstakri áletrun fyrir sjúkling samræmast ekki tilætluðum sjúklingi.
- Þegar búið er að staðfesta auðkenni sjúklings, takið Yescarta lyfjapokann úr málmhylkinu.
- Athugið hvort sjúklingaupplýsingarnar á áletrun málmhlykisins samsvari þeim sem eru á áletruninni á pokanum.
Skodið lyfjapokann og gangið úr skugga um að ílátið sé alveg heilt áður en lyfið er þítt. Ef pokinn er ekki alveg heill, fylgið staðbundnum leiðbeiningum um meðhöndlun úrgangsefna sem unnin eru úr mönnum (eða hafið tafarlaust samband við Kite).
- Setjið innrennslispokann í annan poka.
- Þíðið Yescarta við u.þ.b. 37°C, annað hvort í vatnsbaði eða með þurri þíðingaraðferð þar til engan ís er lengur að sjá í innrennslispokanum. Blandið innihaldi pokans varlega til þess að losa sundur frumuklumpa. Ef sjáanlegir frumuklumpar eru enn til staðar, haldið áfram að blanda varlega innihaldi pokans. Litlir frumuklumpar ættu að losna sundur við varfærna blöndun í höndunum. Yescarta skal ekki þvo, þeyta og/eða leysa upp aftur í nýju burðarefni fyrir innrennsli. Þíðing ætti að taka u.þ.b. 3 til 5 mínútur.
- Þegar búið er að þíða Yescarta er það stöðugt við stofuhita (20 °C-25 °C) í allt að 3 klst. Samt sem áður skal hefja innrennslið innan 30 mínútna frá því að þíðing er lokið.

EKKI MÁ nota hvítfrumueyðandi síu.

Lyfjagjöf

- Yescarta þarf að gefa á fullgildri meðferðarstofnun af lækni(um) með reynslu af meðferð illkynja blóðsjúkdóma og þjálfun í gjöf og meðhöndlun sjúklinga sem fá meðferð með Yescarta.
- Tryggið að a.m.k. einn skammtur af tocilizumabi fyrir hvern sjúkling og neyðarbúnaður sé til reiðu áður en innrennsli er hafið og á meðan sjúklingurinn jafnar sig. Sjúkrahús skulu hafa aðgang að viðbótarskammti af tocilizumabi innan 8 klst. eftir gjöf síðasta skammts.
- Gangið úr skugga um að auðkenni sjúklings sé það sama og það sem kemur fram á innrennslispokanum.
- Yescarta er eingöngu ætlað til samgena notkunar.
- Gefið Yescarta með innrennsli í bláæð með innrennslislöngu sem inniheldur ekki latex og án hvítfrumueyðandi síu innan 30 mínútna, annað hvort með sjálfrennsli (gravity) eða skammtadælu (peristaltic pump).
- Hristið pokann varlega meðan á Yescarta innrennslinu stendur til þess að koma í veg fyrir myndun klumpa. Gefið allt innihald innrennslispokans.
- Notið sæfða natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) (0,154 mmól af natríum í hverjum ml) til þess að fylla slönguna fyrir innrennslisgjöfina og til að skola hana að gjöf lokinni. Þegar búið er að

gefa allt magnið af Yescarta skal skola innrennslispokann með 10 til 30 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf til að tryggja að sjúklingurinn fái eins margar frumur og mögulegt er með innrennslinu.

Förgun Yescarta

- Meðhöndla skal og farga öllum lyfjaleifum eða úrgangsefni sem hefur verið í snertingu við Yescarta (föstum og fljótandi úrgangi) í samræmi við staðbundnar reglur um förgun úrgangsefna sem unnin eru úr mönnum. Sótthreinsa þarf vinnufleti og efni sem hafa komist í snertingu við Yescarta með viðeigandi sótthreinsiefni.
- *Útsetning fyrir slysi*
Forðast þarf útsetningu fyrir Yescarta fyrir slysi. Fylgja skal staðbundnum reglum um meðferð efna sem unnin eru úr mönnum ef um er að ræða útsetningu fyrir slysi, sem geta meðal annars falið í sér að skola mengaða húð og fjarlægja mengaðan fatnað.