

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Yescarta 0,4 – 2×10^8 ląstelių infuzinė dispersija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Yescarta (aksikabtagenas ciloleucelas) yra genetiškai modifikuotų autologinių ląstelių vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra T ląstelių, *ex vivo* transdukuotų retrovirusiniu vektoriumi, koduojančiu anti-CD19 chimerinį antigeno receptorių (CAR), kurį sudaro pelių anti-CD19 vienos grandinės kintamas fragmentas (angl. *single chain variable fragment*, ScFv), susijungęs su CD28 kostimuliuojančiu domenu ir CD3-zeta signaliniu domenu.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Kiekviename konkrečiam pacientui skirtame Yescarta infuziniame maišelyje yra aksikabtageno ciloleucelo, kuriame yra nuo serijos priklausanti autologinių T ląstelių, genetiškai modifikuotų ekspresuoti anti-CD19 chimerinį antigeno receptorių (CAR teigiamas gyvybingas T ląstelių), koncentracija. Vaistinis preparatas yra supakuotas į vieną infuzinį maišelį, ląstelių infuzinės dispersijos pavidalu, kuriame iš viso yra tikslinė 2×10^6 anti-CD19 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių kilogramui kūno svorio dozė (ribos: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ ląstelių/kg), daugiausia gali būti 2×10^8 anti-CD19 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių, suspenduotų kriogeninio konservavimo tirpale.

Kiekviename infuzijos maišelyje yra maždaug 68 ml infuzinės dispersijos.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Viename Yescarta maišelyje yra 300 mg natrio ir 3,4 ml dimetilsulfoksido (DMSO). Yescarta sudėtyje gali būti gentamicino pėdsakų.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinė dispersija.

Skaidri arba nepermatoma, nuo baltos iki raudonos spalvos dispersija.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Yescarta skirtas suaugusių pacientų, sergančių difuzine didelių B ląstelių limfoma (DDBLL) ir didelio piktybiškumo B ląstelių limfoma (angl. *high-grade B-cell lymphoma*, HGBL), kurios atkrytis pasireiškia per 12 mėnesių nuo pirmosios chemoimunoterapijos užbaigimo arba kuri yra jai atspari, gydymui.

Yescarta skirtas suaugusių pacientų, sergančių atsinaujinusia arba atsparia (a/a) DDBLL ir pirmine tarpuplaučio didelių B ląstelių limfoma (PTBLL) gydymui, po dviejų arba daugiau sisteminės terapijos metodų taikymo.

Yescarta skirtas suaugusių pacientų, sergančių a/a folikuline limfoma (FL), gydymui po trijų arba daugiau sisteminės terapijos metodų taikymo.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Yescarta specializuotame gydymo centre turi skirti gydytojas, turintis piktybinių kraujo ligų gydymo patirties ir išmokytas pacientams, gydomiems Yescarta, skirti vaistinių preparatų ir kontroliuoti jų būklę. Prieš infuziją reikia paruošti bent 1 dozę tocilizumabo, skirtą panaudoti pasireiškus citokinų išsiskyrimo sindromui (CIS), ir skubios pagalbos priemonės. Gydymo centras privalo užsitikrinti galimybę 8 valandų laikotarpiu po kiekvienos ankstesnės dozės gauti papildomą tocilizumabo dozę. Išimtiniais atvejais, kai tocilizumabo nėra dėl stygiaus, kuris yra įtrauktas į Europos vaistų agentūros trūkstamų vaistinių preparatų sąrašą, prieš infuziją būtina pasiruošti tinkamas tocilizumabui alternatyvias priemones gydyti CIS.

Dozavimas

Yescarta skirtas tik autologiniam vartojimui (žr. 4.4 skyrių).

Gydymą sudaro viena infuzinė dozė, atitinkanti CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių infuzinės dispersijos kiekį, esantį viename infuzijos maišelyje. Tikslinė dozė yra 2×10^6 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių vienam kg kūno svorio (ribos: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ ląstelių/kg), bet ne daugiau kaip 2×10^8 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių 100 kg ir daugiau sveriantiems pacientams.

Prieš pradėdant limfocitų kiekį mažinantį gydymo režimą, turi būti patvirtintas Yescarta prieinamumas.

Paruošiamasis gydymas (limfocitų kiekį mažinanti chemoterapija)

- Prieš Yescarta infuziją reikia skirti limfocitų kiekį mažinančios chemoterapijos režimą, kurį sudaro 500 mg/m^2 į veną vartojamo ciklofosfamido ir 30 mg/m^2 į veną vartojamo fludarabino. Tai rekomenduojama atlikti 5-ą, 4-ą ir 3-ią dienomis prieš Yescarta infuziją.

Premedikacija

- Likus maždaug 1 valandai iki Yescarta infuzijos, rekomenduojama skirti 500–1 000 mg geriamojo paracetamolio ir 12,5–25 mg į veną vartojamo arba geriamojo difenhidramino (arba lygiaverčio preparato).
- Nerekomenduojama profilaktiškai vartoti sisteminių kortikosteroidų, nes jie gali trukdyti Yescarta veikimui.

Stebėjimas

- Po infuzijos pacientus reikia pirmąsias 10 parų kasdien stebėti vertinant, ar neatsiranda galimo CIS, neurologinių nepageidaujamų reakcijų ir kito toksinio poveikio požymių bei simptomų. Gydytojai turi apsvarstyti hospitalizavimo poreikį pirmąsias 10 parų po infuzijos arba pasireiškus pirmiesiems CIS ir (arba) neurologinių reiškinių požymiams arba simptomams.
- Pasibaigus pirmosioms 10 parų po infuzijos, pacientą reikia stebėti gydytojo nuožiūra.
- Pacientams reikia nurodyti, kad jie ne mažiau kaip 4 savaites po infuzijos būtų netoli specializuotos gydymo įstaigos.

Ypatingos populiacijos

Pacientai, sergantys žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV), hepatito B viruso (HBV) ir hepatito C viruso (HCV) infekcijomis

Patirtis gydant pacientus, sergančius aktyviomis ŽIV, HBV ir HCV infekcijomis, ribota.

Senyvi pacientai

≥ 65 metų amžiaus pacientams dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Yescarta saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų, dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Yescarta skiriamas infuzijos į veną būdu.

Yescarta negalima švitinti. Negalima naudoti leukocitus sulaikančio filtro.

Prieš skiriant, reikia patvirtinti, kad paciento tapatybė atitinka unikalią ant Yescarta infuzinio maišelio ir kasetės nurodytą paciento informaciją.

Skyrimas

- Negalima naudoti leukocitus sulaikančio filtro.
- Prieš infuziją ir stebėjimo laikotarpiu reikia būti pasiruošus skirti tocilizumabą ir taikyti skubios pagalbos priemones. Išimtiniais atvejais, kai tocilizumabo nėra dėl stygiaus, kuris yra įtrauktas į Europos vaistų agentūros trūkstančių vaistinių preparatų sąrašą, prieš infuziją būtina pasiruošti tinkamas tocilizumabui alternatyvias priemones gydyti CIS.
- Yescarta skirtas tik autologiniam vartojimui, būtina patvirtinti, kad paciento tapatybė atitinka ant Yescarta maišelio nurodytus paciento tapatybės duomenis.
- Vamzdeliams užsipildžius, visą Yescarta maišelio turinį reikia sulašinti per 30 minučių, veikiant sunkio jėgai ar naudojant peristaltinį siurbį.

Išsami Yescarta paruošimo, skyrimo, atsitiktinio jo poveikio ir jo šalinimo instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai ar gentamicinui (galimi jo pėdsakai).

Reikia atsižvelgti į limfocitų kiekį mažinančios chemoterapijos kontraindikacijas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Turi būti taikomi pažangiosios terapijos ląstelių pagrindu pagamintų vaistinių preparatų atsekamumo reikalavimai. Siekiant užtikrinti atsekamumą, reikia 30 metų, pasibaigus vaistinio preparato tinkamumo laikui, saugoti vaistinio preparato pavadinimą, serijos numerį ir gydyto paciento vardą ir pavardę.

Autologinis vartojimas

Yescarta skirtas tik autologiniam vartojimui ir jokiais aplinkybėmis negali būti skiriamas kitiems pacientams. Tikrinant prieš infuziją, paciento tapatybė turi atitikti paciento tapatybės duomenis, nurodytus ant Yescarta infuzinio maišelio ir kasetės. Jei informacija, nurodyta paciento infuzinio maišelio ir kasetės duomenų etiketėje, neatitinka paciento tapatybės, Yescarta lašinti negalima.

Stebėjimas po infuzijos

Po infuzijos pacientus reikia pirmąsias 10 parų kasdien stebėti vertinant, ar neatsiranda galimo CIS, neurologinių reiškinių ir kito toksinio poveikio požymių bei simptomų. Gydytojai turi apsvarstyti hospitalizavimo poreikį pirmąsias 10 parų po infuzijos arba pasireiškus pirmiesiems CIS ir (arba) neurologinių reiškinių požymiams arba simptomams. Praėjus pirmosioms 10 parų po infuzijos, pacientą reikia stebėti gydytojo nuožiūra.

Pacientams reikia nurodyti, kad jie ne mažiau kaip 4 savaites po infuzijos būtų netoli specializuoto gydymo centro ir kad pasireiškus CIS ar neurologinių nepageidaujamų reakcijų požymiams ar simptomams nedelsdami kreiptųsi į gydytoją. Atsižvelgiant į reakcijos sunkumą, reikia stebėti gyvybinius požymius ir organų funkcijas.

Priežastys, dėl kurių reikia atidėti gydymą

Dėl rizikos, susijusios su gydymu Yescarta, infuziją reikia atidėti, jeigu pacientas turi šių sutrikimų:

- Nepraėjusių sunkių nepageidaujamų reiškinių (ypač plaučių reakcijų, širdies reakcijų arba hipotenziją), įskaitant kilusius po ankstesnių chemoterapijų.
- Aktyvią nevaldomą infekciją.
- Aktyvią transplantato prieš šeiminingą ligą (angl. *Graft-versus-host disease*, GVHD).

Serologiniai tyrimai

Prieš imant ląsteles Yescarta gamybai, pacientą reikia patikrinti dėl HBV, HCV ir ŽIV (žr. 4.2 skyrių).

Kraujo, organų, audinių ir ląstelių donorystė

Yescarta gydytiems pacientams draudžiama būti kraujo, organų, audinių ar ląstelių, skirtų transplantacijai, donorais.

Gretutinė liga

Pacientai, turintys aktyvų CNS sutrikimą arba kurių sutrikusi inkstų, kepenų, plaučių arba širdies funkcija, gali būti labiau pažeidžiami toliau aprašytų nepageidaujamų reakcijų padarinių ir jiems gali reikėti ypatingo dėmesio.

Pirminė centrinės nervų sistemos (CNS) limfoma

Yescarta vartojimo patirties pacientams, sergantiems pirmine CNS limfoma, nėra. Todėl šiai populiacijai Yescarta rizikos ir naudos santykis nenumatytas.

Citokinių išsiskyrimo sindromas

Beveik visi pacientai patiria tam tikro laipsnio CIS. Pavartojus Yescarta, labai dažnai buvo nustatomas sunkus CIS, tyrimo ZUMA-1 ir ZUMA-7 metu prasidėjęs po 1–12 parų, o tyrimo ZUMA-5 metu – po 1–11 parų, įskaitant gyvybei pavojingas ir mirtinas reakcijas (žr. 4.8 skyrių). CIS reikia gydyti vadovaujantis gydytojo nuožiūra, atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę ir remiantis 1 lentelėje pateiktu CIS gydymo algoritmu. Su Yescarta susijęs vidutinio sunkumo arba sunkus CIS gydomas interleukino-6 (IL-6) receptorių inhibitoriais, pavyzdžiui, tocilizumabu.

Prieš Yescarta infuziją gydymo centras privalo turėti bent po 1 tocilizumabo dozę vienam pacientui, kuri prireikus galėtų būti skirta. Gydymo centras privalo užsitikrinti galimybę 8 valandų laikotarpiu po kiekvienos ankstesnės dozės gauti papildomą tocilizumabo dozę. Išimtiniais atvejais, kai tocilizumabo nėra dėl stygiaus, kuris yra įtrauktas į Europos vaistų agentūros trūkstamų vaistinių preparatų sąrašą, gydymo centras privalo užsitikrinti galimybę gauti tinkamą tocilizumabui alternatyvių priemonių CIS gydyti.

Po infuzijos bent 10 parų kasdien specializuotoje gydymo įstaigoje reikia stebėti, ar pacientams neatsiranda CIS požymių bei simptomų. Pasibaigus pirmosioms 10 parų po infuzijos, pacientą reikia stebėti gydytojo nuožiūra.

Pacientams reikia nurodyti, kad jie ne mažiau kaip 4 savaites po infuzijos būtų netoli specializuotos gydymo įstaigos, kad nedelsdami kreiptųsi medicinos pagalbos, jei atsirastų CIS požymių ar simptomų. Siekiant palengvinti kai kuriuos CIS simptomus, kuriuos patiria Yescarta vartojantys pacientai, buvo sukurti gydymo algoritmai. Kaip apibendrinta 1 lentelėje, tai gali būti tocilizumabo arba tocilizumabo su kortikosteroidais vartojimas, gydant vidutinio sunkumo, sunkų arba gyvybei pavojų keliantį CIS. Pacientus, patyrusius 2-ojo arba aukštesnio laipsnio CIS (pvz., hipotenziją, nevaldomą skysčiais, arba hipoksiją, dėl kurios reikia skirti palaikomojo deguonies), reikia stebėti atliekant nuolatinius širdies telemetrijos ir pulso oksimetrijos tyrimus. Pacientams, patyrusiems sunkų CIS, gali būti pravartu atlikti echokardiografiją širdies funkcijai įvertinti. Sunkaus arba gyvybei pavojingo CIS atveju reikia apsvarstyti intensyvios priežiūros palaikomosios terapijos reikalingumą.

Pacientams, sergantiems aktyvia infekcija arba uždegimine liga, Yescarta vartoti draudžiama, kol šios būklės praeis.

Žinoma, kad CIS yra susijęs su taikinių organų (pvz., kepenų, inkstų, širdies ir plaučių) funkcijos sutrikimu. Be to, pasireiškus CIS, gali pasunkėti gretutinė organų patologija. Pacientų, turinčių reikšmingą širdies disfunkciją, būklę reikia valdyti pagal kritinės priežiūros taisykles ir būtina apsvarstyti tokių priemonių kaip echokardiografija reikalingumą.

Diagnozuojant CIS, reikia atmesti alternatyvias sisteminės uždegiminės reakcijos, įskaitant infekciją, priežastis. Febrilinės neutropenijos atveju reikia apsvarstyti infekcijos galimybę ir skirti plataus spektro antibiotikų, skysčių bei taikyti kitus palaikomojo gydymo metodus pagal medicininės indikacijas.

Jei CIS yra sunkus arba negaunama atsako į gydymą, reikia apsvarstyti, ar tai nėra hemofagocitinė limfohistiocitozė / makrofagų aktyvacijos sindromas (HLH/MAS).

Yescarta toliau plinta ir išlieka po tocilizumabo ir kortikosteroidų skyrimo. Navikų nekrozės faktoriaus (NNF) antagonistų su Yescarta susijusiam CIS valdyti skirti nerekomenduojama.

1 lentelė. CIS laipsniai ir gydymo gairės

CIS laipsnis ^a	Tocilizumabas	Kortikosteroidai
1 laipsnis Simptomai, dėl kurių reikia tik simptominio gydymo (pvz., karščiavimas, pykinimas, nuovargis, galvos skausmas, mialgija, bendras negalavimas).	Jeigu per 24 valandas būklė nepagerėja, gydykite kaip 2-ojo laipsnio būklę.	NT

CIS laipsnis^a	Tocilizumabas	Kortikosteroidai
<p>2 laipsnis Simptomai, dėl kurių reikia vidutinės intervencijos ir kurie į ją reaguoja. Deguonies poreikis mažesnis kaip 40 % FiO₂ arba hipotenzija, reaguojanti į skysčius ar į mažą vieno vazopresinio vaistinio preparato dozę, arba 2-ojo laipsnio toksinis poveikis organams^b.</p>	<p>Skirkite 8 mg/kg tocilizumabo^c į veną per 1 valandą (negalima viršyti 800 mg). Jei nereaguojama į skysčius, lašinamus į veną, arba į didinamą palaikomojo deguonies dozę, kai reikia, tocilizumabą skirkite kas 8 valandas. Jei kliniškai nepalengvėja CIS požymiai bei simptomai, skirkite ne daugiau kaip 3 dozes per 24 valandas; iš viso skirkite ne daugiau kaip 4 dozes arba, jei nėra atsako į antrą ar tolesnes tocilizumabo dozes, apvarstykite galimybę taikyti alternatyvias CIS gydymo priemones.</p>	<p>Jei pradėjus gydyti tocilizumabu per 24 valandas būklė nepagerėja, gydykite kaip 3-iojo laipsnio būklę.</p>
<p>3 laipsnis Simptomai, kuriems reikia agresyvios intervencijos ir kurie į ją reaguoja. Deguonies poreikis 40 % FiO₂ ar didesnis arba hipotenzija, kuriai gydyti reikia didelių dozių arba daugiau kaip vieno vazopresinio vaistinio preparato, arba 3-iojo laipsnio toksinis poveikis organams, arba 4-ojo laipsnio transaminitas.</p>	<p>Kaip ir 2-ojo laipsnio atveju</p>	<p>Skirkite po 1 mg/kg metilprednizolono į veną du kartus per parą arba lygiavertę deksametazono dozę (pvz., po 10 mg į veną kas 6 valandas). Tęskite kortikosteroidų vartojimą, kol reiškinys palengvės iki 1-ojo arba dar mažesnio laipsnio, tada laipsniškai sumažinkite dozę. Jei būklė nepalengvėja, gydykite kaip 4-ojo laipsnio reiškinį (žr. toliau).</p>
<p>4 laipsnis Gyvybei pavojingi simptomai. Ventiliavimo poreikis arba nepertraukiama venoveninė hemodializė, arba 4-ojo laipsnio toksinis poveikis organams (išskyrus transaminitą).</p>	<p>Kaip ir 2-ojo laipsnio atveju</p>	<p>3 paras skirkite į veną po 1 000 mg metilprednizolono per parą; kai būklė pagerėja, gydykite kaip aprašyta pirmiau. Jei būklė nepagerėja arba pablogėja, apvarstykite, ar nereikia skirti alternatyvių imunosupresantų.</p>

NT = nėra duomenų / netaikoma

(a) Lee et al 2014.

(b) Kaip gydyti neurologines nepageidaujamas reakcijas, žr. 2 lentelėje.

(c) Išsamesnę informaciją žr. tocilizumabo preparato charakteristikų santraukoje.

Neurologinės nepageidaujamos reakcijos

Yescarta gydytiems pacientams labai dažnai buvo nustatomos sunkios neurologinės nepageidaujamos reakcijos, taip pat žinomos kaip su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis siejamas neurologinio toksinio poveikio sindromas (ILSNS, angl. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome [ICANS]*), kuris gali būti pavojingas gyvybei arba mirtinas (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems anksčiau buvo CNS sutrikimų, tokių kaip traukuliai arba galvos smegenų kraujagyslių išemija, gali būti didesnė rizika. Gauta pranešimų apie Yescarta gydytiems pacientams nustatytus mirtinus arba sunkius galvos smegenų edemos atvejus. Pacientus reikia stebėti, ar jiems nepasireiškia neurologinių nepageidaujamų reakcijų požymių bei simptomų (2 lentelė). Po infuzijos pacientus reikia ne mažiau kaip 10 parų kasdien stebėti specializuotoje gydymo įstaigoje, ar neatsiranda neurologinio toksinio poveikio / ILSNS požymių ir simptomų. Praėjus pirmosioms 10 parų po infuzijos pacientą reikia stebėti gydytojo nuožiūra. Pacientams reikia nurodyti, kad jie ne mažiau kaip 4 savaites po infuzijos būtų netoli specializuotos gydymo įstaigos ir nedelsdami kreiptųsi medicinos pagalbos, jei atsirastų neurologinio toksinio poveikio / ILSNS požymių ar simptomų. Atsižvelgiant į reakcijos sunkumą, reikia stebėti gyvybinius požymius ir organų funkcijas.

Pacientus, patyrusius 2-ojo arba aukštesnio laipsnio neurologinį toksinį poveikį / ILSNS, reikia stebėti atliekant nuolatinį širdies telemetrijos ir pulso oksimetrijos tyrimus. Sunkaus arba gyvybei pavojingo neurologinio toksinio poveikio atveju reikia teikti intensyviosios priežiūros palaikomąją terapiją. Pasireiškus 2-ojo laipsnio arba sunkesnėms nepageidaujamoms reakcijoms, reikia apsvarstyti, ar neverta skirti raminamuoju poveikiu nepasižyminčių prieštraukulinių vaistinių preparatų traukulių profilaktikai, jei yra klinikinių indikacijų. Siekiant palengvinti Yescarta gydomiems pacientams pasireiškusias neurologines nepageidaujamias reakcijas, buvo parengti jų gydymo algoritmai. Tai gali būti tocilizumabo (jei tuo pačiu metu nustatytas CIS) ir (arba) kortikosteroidų vartojimas, jei pasireiškė vidutinio sunkumo, sunki arba gyvybei pavojinga reakcija, kaip apibendrinta 2 lentelėje.

2 lentelė. Neurologinių nepageidaujamų reakcijų / ILSNS laipsniai ir gydymo gairės

Laipsnio įvertinimas	Kartu pasireiškia CIS	Kartu nepasireiškia CIS
2 laipsnis	2-ojo laipsnio CIS gydymui skirkite tocilizumabo, kaip nurodyta 1 lentelėje. Jei pradėjus vartoti tocilizumabą per 24 valandas būklė nepagerėja, skirkite po 10 mg deksametazono į veną kas 6 valandas, jei dar nevertinama kitų kortikosteroidų. Tęskite deksametazono vartojimą, kol reiškinys palengvės iki 1-ojo arba mažesnio laipsnio, tada laipsniškai sumažinkite dozę.	Skirkite po 10 mg deksametazono į veną kas 6 valandas. Tęskite deksametazono vartojimą, kol reiškinys palengvės iki 1-ojo arba mažesnio laipsnio, tada laipsniškai sumažinkite dozę.
	Apsvarstykite, ar neverta traukulių profilaktikai skirti raminamuoju poveikiu nepasižyminčių prieštraukulinių vaistinių preparatų (pvz., levetiracetamo).	
3 laipsnis	2-ojo laipsnio CIS gydymui skirkite tocilizumabo, kaip nurodyta 1 lentelėje. Be to, kartu su pirmąja tocilizumabo doze skirkite 10 mg deksametazono į veną ir kartokite šią dozę kas 6 valandas. Tęskite deksametazono vartojimą, kol reiškinys palengvės iki 1-ojo arba mažesnio laipsnio, tada laipsniškai sumažinkite dozę.	Skirkite po 10 mg deksametazono į veną kas 6 valandas. Tęskite deksametazono vartojimą, kol reiškinys palengvės iki 1-ojo arba mažesnio laipsnio, tada laipsniškai sumažinkite dozę.
	Apsvarstykite, ar neverta traukulių profilaktikai skirti raminamuoju poveikiu nepasižyminčių prieštraukulinių vaistinių preparatų (pvz., levetiracetamo).	

Laipsnio įvertinimas	Kartu pasireiškia CIS	Kartu nepasireiškia CIS
4 laipsnis	<p>2-ojo laipsnio CIS gydymui skirkite tocilizumabo, kaip nurodyta 1 lentelėje.</p> <p>Kartu su pirmąja tocilizumabo doze skirkite į veną 1 000 mg metilprednizolono per parą ir dar 2 dienas tęskite metilprednizolono po 1 000 mg per parą vartojimą į veną; jei būklė pagerėja, tada gydykite kaip nurodyta pirmiau.</p> <p>Jei būklė negerėja, apsvarstykite galimybę skirti 1 000 mg metilprednizolono į veną 3 kartus per parą arba alternatyvų gydymą.^a</p>	<p>3 dienas skirkite į veną po 1 000 mg metilprednizolono per parą; jei būklė pagerėja, tada gydykite kaip nurodyta pirmiau.</p> <p>Jei būklė negerėja, apsvarstykite galimybę skirti 1 000 mg metilprednizolono į veną 3 kartus per parą arba alternatyvų gydymą.^a</p>
	Apsvarstykite, ar neverta traukulių profilaktikai skirti raminamuoju poveikiu nepasižyminčių prieštraukulinių vaistinių preparatų (pvz., levetiracetamo).	

a. Alternatyvus gydymas gali būti anakinra, siltuksimabas, ruksolitinas, ciklofosfamidai, IVIG ir ATG (sąrašas nėra baigtinis).

Infekcijos ir febrilinė neutropenija

Gydant Yescarta, labai dažnai nustatytos sunkios infekcijos (žr. 4.8 skyrių). Prieš Yescarta infuziją, jos metu ir po jos reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia infekcijos požymių bei simptomų, ir taikyti tinkamą gydymą. Laikantis standartinių įstaigoje galiojančių reikalavimų, reikia profilaktiškai skirti antimikrobinių vaistinių preparatų.

Pacientams po Yescarta infuzijos pastebėta febrilinė neutropenija (žr. 4.8 skyrių), kuri gali pasireikšti kartu su CIS. Febrilinės neutropenijos atveju reikia apsvarstyti infekcijos galimybę ir skirti plataus spektro antibiotikų, skysčių bei taikyti kitus palaikomojo gydymo metodus pagal medicininės indikacijas.

HBV reaktyvacija

Pacientams, gydytiems B ląsteles veikiančiais vaistais, gali pasireikšti HBV reaktyvacija, kai kuriais atvejais sukelianti žaibinės formos hepatitą, kepenų nepakankamumą ir mirtį. Prieš paimant ląsteles Yescarta gamybai, reikia patikrinti pacientus dėl HBV, HCV ir ŽIV infekcijų.

Ilgalaikė citopenija

Po limfocitų kiekį mažinančios chemoterapijos ir Yescarta infuzijos pacientams kelias savaites gali tęstis citopenija. Labai dažnai po Yescarta infuzijos buvo nustatoma ilgalaikė 3-iojo arba sunkesnio laipsnio citopenija, pasireiškianti kaip trombocitopenija, neutropenija ir anemija. Po gydymo Yescarta reikia dažnai atlikti kraujo tyrimą.

Hipogamaglobulinemija

Pacientams, gydomiems Yescarta, gali pasireikšti B ląstelių aplazija, lemianti hipogamaglobulinemiją. Yescarta gydytiems pacientams hipogamaglobulinemija nustatyta labai dažnai. Po gydymo Yescarta reikia stebėti imunoglobulinų koncentraciją ir taikyti nuo infekcijos apsaugančius metodus, profilaktiką antibiotikais ir skirti pakaitinių imunoglobulinų.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Atliekant Yescarta infuziją gali pasireikšti alerginių reakcijų. Sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant anafilaksiją, gali pasireikšti dėl DMSO arba gentamicino likučių, esančių Yescarta.

Antrinės piktybinės ligos

Yescarta gydomiems pacientams gali atsirasti antrinių piktybinių ligų. Tokius pacientus reikia visą gyvenimą stebėti, ar neatsirado antrinių piktybinių ligų. Pasireiškus antrinių piktybinių ligų reikia kreiptis į bendrovę dėl instrukcijų, kaip paimti paciento mėginius ištyrimui.

Navikų lizės sindromas (NLS)

Pavieniais atvejais pastebėtas NLS, kuris gali būti sunkus. Siekiant sumažinti NLS riziką, pacientams, kuriems padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija arba didelė navikų masė, prieš Yescarta infuziją reikia skirti alopurinolį arba alternatyvų profilaktinį gydymą. Reikia stebėti dėl NLS požymių ir simptomų bei imtis standartinių priemonių jo reiškiniams suvaldyti.

CD19-neigiama liga

Yescarta skyrimo pacientams, kuriems anksčiau taikyta į CD19 nukreipta terapija, patirtis ribota. Yescarta vartoti nerekomenduojama, jeigu pacientui atsinaujino CD19-neigiama liga po ankstesnės anti-CD19 terapijos.

Duomenų apie CD19-neigiama liga sergančius pacientus, gydytus Yescarta, nepakanka, todėl yra tikimybė, kad CD19-neigiama liga sergantiems pacientams gali būti mažiau naudos, palyginti su CD19-teigiama liga sergančiais pacientais. Pacientai, kuriems CD19-neigiama būsena nustatyta imunohistocheminiais tyrimais, vis dar gali ekspresuoti CD19 ir jiems buvo nustatyta gydymo Yescarta nauda. Reikia apsvarstyti galimą riziką ir naudą, siejamą su CD19-neigiama liga sergančių pacientų gydymu Yescarta.

Ilgalaikis stebėjimas

Pacientus numatoma įtraukti į registrą, kuriame, siekiant geriau suprasti Yescarta ilgalaikį saugumą ir veiksmingumą, jie bus stebimi.

Pagalbinės medžiagos (natriis)

Šio vaistinio preparato infuziniame maišelyje yra 300 mg natrio, tai atitinka 15 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Yescarta sąveikos tyrimų neatlikta.

Gyvosios vakcinos

Imunizavimo gyvosiomis virusinėmis vakcinomis saugumas gydymo Yescarta metu ir po jo neištirtas. Atsargumo sumetimais mažiausiai 6 savaites prieš pradėdant limfocitų kiekį mažinančią chemoterapiją, gydant Yescarta ir iki imuninio atsistatymo po gydymo Yescarta gyvosiomis virusinėmis vakcinomis skiepyti nerekomenduojama.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / kontracepcija

Prieš pradėdant gydymą Yescarta, vaisingo amžiaus moteris reikia iširti dėl nėštumo.

Informaciją apie veiksmingų kontracepcijos metodų poreikį pacientams, kuriems taikoma limfocitų kiekį mažinanti chemoterapija, žr. limfocitų kiekį mažinančios chemoterapijos skyrimo informacijoje.

Nepakanka ekspozicijos duomenų, kad būtų galima pateikti rekomendacijas apie kontracepcijos metodų taikymo trukmę po gydymo Yescarta.

Nėštumas

Duomenų apie Yescarta vartojimą nėštumo metu nėra. Yescarta toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų su gyvūnais, vertinant, ar šis vaistinis preparatas, skiriamas moterims nėštumo metu, gali pakenkti vaisiui, neatlikta (žr. 5.3 skyrių).

Nežinoma, ar Yescarta gali patekti į vaisiaus organizmą. Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą, jei transdukuotos ląstelės prasiskverbia per placenta, tai gali sukelti toksinį poveikį vaisiui, įskaitant B ląstelių limfocitopeniją. Todėl nėščiosioms arba vaisingo amžiaus moterims, nenaudojančioms kontracepcijos, Yescarta vartoti nerekomenduojama. Nėščiasias reikia įspėti dėl galimo pavojaus vaisiui. Nėštumą po gydymo Yescarta reikia aptarti su gydančiu gydytoju.

Reikia apsvarstyti, ar nėra pravartu įvertinti motinų, gydytų Yescarta, naujagimiams imunoglobulinų kiekį ir B ląsteles.

Žindymas

Nežinoma, ar Yescarta išsiskiria į motinos pieną ir ar jis perduodamas žindomam vaikui. Žindyves reikia įspėti apie galimą riziką žindomam vaikui.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie Yescarta poveikį vaisingumui nėra. Tyrimais su gyvūnais poveikis patinų ir patelių vaisingumui neįvertintas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Yescarta gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia stipriai. Dėl neurologinių reiškinių, įskaitant psichinės būklės pokyčius arba traukulius, galimybės pacientai ne mažiau kaip 8 savaites po infuzijos arba kol išnyks neurologinės nepageidaujamos reakcijos privalo vengti vairuoti ir valdyti didelius ar potencialiai pavojingus mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Šiame skyriuje pateikti saugumo duomenys yra gauti tiriant 397 suaugusius pacientus, kurie buvo gydomi Yescarta trijų daugiacentrių pagrindinių klinikinių tyrimų metu (ZUMA-1, ZUMA-5 ir ZUMA-7), bei remiantis po pateikimo į rinką įgyta patirtimi. Nepageidaujamos reakcijos yra nepageidaujami reiškiniai, nustatyti pagrindiniuose klinikiniuose tyrimuose bei po pateikimo į rinką, mediciniškai įvertinti kaip pagrįstai priskirtini aksikabtagenui ciloleucelui.

Atsinaujinusi arba atspari DDBLL, PTBLL ir dėl folikulinės limfomos pasireiškusi DDBLL po dviejų arba daugiau sisteminės terapijos metodų taikymo

ZUMA-1 saugumo duomenys rodo Yescarta ekspoziciją, nustatytą I / II fazių tyrime, kurio metu 108 pacientai vartojo rekomenduojamą dozę (nustatytą pagal kūno svorį) CAR teigiamų T ląstelių vaistinio preparato. Aprašytieji duomenys buvo gauti atlikus 54 mėnesių stebėjimo analizę, kur realios stebėjimo trukmės mediana buvo 23,5 mėnesio (ribos: nuo 0,3 iki 68,2 mėnesio).

Reikšmingiausios ir dažniausiai pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos buvo CIS (93 %), encefalopatija (60 %) ir infekcijos (40 %).

51 % pacientų pasireiškė sunkios nepageidaujamos reakcijos. Dažniausios (≥ 5 %) sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo encefalopatija (22 %), nepatikslingų patogenų infekcijos (15 %), bakterinė infekcija (6 %), virusinė infekcija (6 %), febrilinė neutropenija (5 %) ir karščiavimas (5 %).

Dažniausios (≥ 5 %) 3-iojo arba sunkesnio laipsnio nehematologinės nepageidaujamos reakcijos buvo encefalopatija (31 %), nepatikslingų patogenų infekcijos (19 %), CIS (11 %), bakterinė infekcija (9 %), deliras (6 %), hipertenzija (6 %), hipotenzija (6 %), padidėjęs transaminazių aktyvumas (6 %) ir virusinė infekcija (6 %). Dažniausios 3-iojo arba sunkesnio laipsnio hematologinės nepageidaujamos reakcijos buvo limfopenija (99 %), leukopenija (96 %), neutropenija (94 %), anemija (65 %) ir trombocitopenija (56 %).

DDBLL ir HGBL, atsinaujinusi per 12 mėnesių nuo pirmaeilės chemoimunoterapijos užbaigimo arba jai atspari

ZUMA-7 saugumo duomenys rodo Yescarta ekspoziciją III fazės tyrime, kurio metu 170 pacientų vartojo rekomenduojamą dozę (nustatytą pagal kūno svorį) CAR teigiamų T ląstelių. Aprašytieji duomenys buvo gauti atlikus analizę, kur realios stebėjimo trukmės mediana buvo 23,2 mėnesio (ribos: nuo 1,5 iki 41,3 mėnesio).

Reikšmingiausios ir dažniausiai pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos buvo CIS (92 %), encefalopatija (49 %) ir infekcijos (45 %).

Sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 54 % pacientų. Dažniausios (≥ 5 %) sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo CIS (17 %), encefalopatija (16 %), nepatikslingų patogenų infekcijos (8 %), karščiavimas (6 %) ir virusinė infekcija (5 %).

Dažniausios (≥ 5 %) 3-iojo arba sunkesnio laipsnio nehematologinės nepageidaujamos reakcijos buvo encefalopatija (19 %), nepatikslingų patogenų infekcijos (8 %), CIS (6 %) ir bakterinė infekcija (5 %). Dažniausios 3-iojo arba sunkesnio laipsnio hematologinės nepageidaujamos reakcijos buvo limfopenija (99 %), leukopenija (95 %), neutropenija (94 %), anemija (41 %) ir trombocitopenija (26 %).

Folikulinė limfoma po trijų arba daugiau sisteminės terapijos metodų taikymo

ZUMA-5 saugumo duomenys rodo Yescarta ekspoziciją, nustatytą II fazės tyrimu, kurio metu 119 pacientų, sergančių atsinaujinusia arba atsparia FL, vartojo rekomenduojamą dozę (nustatytą pagal kūno svorį) CAR teigiamų T ląstelių vaistinio preparato. Aprašytieji duomenys buvo gauti atlikus 24 mėnesių stebėjimo analizę, kur realios stebėjimo trukmės mediana buvo 25,9 mėnesio (ribos: nuo 0,3 iki 44,3 mėnesio).

Reikšmingiausios ir dažniausiai pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos buvo CIS (77 %), infekcijos (59 %) ir encefalopatija (47 %).

45 % pacientų pasireiškė sunkios nepageidaujamos reakcijos. Dažniausios (≥ 5 %) sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo encefalopatija (16 %), nepatikslingų patogenų infekcijos (12 %), CIS (12 %) ir bakterinė infekcija (5 %).

Dažniausios (≥ 5 %) 3-iojo arba sunkesnio laipsnio nehematologinės nepageidaujamos reakcijos buvo encefalopatija (14 %), nepatikslingų patogenų infekcijos (11 %), CIS (6 %) ir bakterinė infekcija (5 %). Dažniausios 3-iojo arba sunkesnio laipsnio hematologinės nepageidaujamos reakcijos buvo limfopenija (99 %), leukopenija (94 %), neutropenija (92 %), trombocitopenija (34 %) ir anemija (33 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Šiame skyriuje aprašytos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos Yescarta vartojusiems pacientams tyrimų ZUMA-1 (n = 108), ZUMA-5 (n = 119) ir ZUMA-7 (n = 170) metu ir pagal pranešimus vaistiniam preparatui patekus į rinką. Šios reakcijos pateiktos pagal organų sistemų klases ir pagal dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$); dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą, nustatytos vartojant Yescarta*

Organų sistemų klasė (OSK)	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos		
	Labai dažni	Nepatikslintų patogenų infekcijos Virusinė infekcija Bakterinė infekcija
	Dažni	Grybelinė infekcija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
	Labai dažni	Febrilinė neutropenija [#] Neutropenija [#] Limfopenija [#] Leukopenija [#] Anemija [#] Trombocitopenija [#]
	Dažni	Koagulopatija ^a
Imuninės sistemos sutrikimai		
	Labai dažni	Citokinių išsiskyrimo sindromas Sumažėjusi imunoglobulinų koncentracija ^b
	Dažni	Padidėjęs jautrumas
	Nedažni	Hemofagocitinė limfohistiocitozė ^{**}
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
	Labai dažni	Hiponatremija [#] Hipofosfatemija [#] Hiperurikemija ^{****} Hiperglikemija [#] Sumažėjęs apetitas ^c
	Dažni	Hipokalemija [#] Hipokalcemija [#] Hipoalbuminemija [#] Dehidratacija ^d Svorio sumažėjimas
Psichikos sutrikimai		
	Labai dažni	Delyras ^e Nemiga
	Dažni	Nerimas Afektinis sutrikimas ^f
Nervų sistemos sutrikimai		
	Labai dažni	Encefalopatija ^g Tremoras ^h Galvos skausmas ⁱ Svaigulys ^j
	Dažni	Ataksija ^k Traukuliai, įskaitant epilepsinę būklę Hemiparezė Veido paralyžius ^l Periferinė neuropatija ^m Mioklonusas

Organų sistemų klasė (OSK)	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
	Nedažni	Kvadriplegija Nugaros smegenų pabrinkimas Mielitas Diskalkulija
Širdies sutrikimai		
	Labai dažni	Tachikardija ^a Aritmija ^o
	Dažni	Širdies sustojimas Širdies nepakankamumas ^p
Kraujagyslių sutrikimai		
	Labai dažni	Hipotenzija ^q Hipertenzija
	Dažni	Trombozė ^r
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
	Labai dažni	Kosulys ^s
	Dažni	Kvėpavimo nepakankamumas ^t Hipoksija ^u Pleuros efuzija Plaučių edema Dispėja ^v Nosies uždegimas ^w
Virškinimo trakto sutrikimai		
	Labai dažni	Vėmimas Viduriavimas ^x Vidurių užkietėjimas Pilvo skausmas ^y Pykinimas
	Dažni	Disfagija ^{****} Burnos džiūvimas ^z
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		
	Labai dažni	Transaminazių aktyvumo padidėjimas ^{aa}
	Dažni	Hiperbilirubinemija ^{bb}
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
	Labai dažni	Išbėrimas ^{cc}
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		
	Labai dažni	Motorinių funkcijų sutrikimas ^{dd} Kaulų ir raumenų skausmas ^{cc}
	Nedažni	Rabdomiolizė
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		
	Dažni	Inkstų funkcijos sutrikimas ^{ff}
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
	Labai dažni	Karščiavimas ^{gg} Edema ^{hh} Nuovargis ⁱⁱ Šaltkrėtis
	Dažni	Skausmas
	Nedažni	Dauginis organų disfunkcijos sindromas
Akių sutrikimai		
	Dažni	Regėjimo sutrikimas ^{jj}

* Nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatų nustatytos atlikus 397 suaugusių pacientų, gydytų Yescarta ZUMA-1, ZUMA-5 ir ZUMA-7 tyrimuose, jungtinę analizę ir remiantis po pateikimo į rinką įgyta patirtimi.

** Hemofagocitinė limfocitozė nustatyta esant CIS.

*** Hiperurikemija nustatyta atlikus 227 suaugusių pacientų, gydytų Yescarta ZUMA-1 ir ZUMA-5 tyrimuose, jungtinę analizę.

**** Apie disfagiją pranešta esant neurologiniam toksiniam poveikiui ir encefalopatijai.

Dažnis pagrįstas 3-iojo arba sunkesnio laipsnio laboratoriniais parametrais.

- a. Koagulopatijos sąvoka apima koagulopatiją, fibrinogeno kiekio kraujyje sumažėjimą, fibrinogeno kiekio kraujyje padidėjimą, diseminuotą intravaskulinę koaguliaciją, hipofibrinogenemiją, tarptautinio normalizuoto santykio padidėjimą, protrombino laiko sutrumpėjimą, protrombino laiko pailgėjimą.
- b. Imunoglobulinų koncentracijos sumažėjimo sąvoka apima imunoglobulino G koncentracijos sumažėjimą kraujyje, hipogamaglobulinemiją.
- c. Sumažėjusio apetito sąvoka apima sumažėjusį apetitą, hipofagiją.
- d. Dehidratacijos sąvoka apima dehidrataciją, hipovolemiją.
- e. Delyro sąvoka apima delyrą, sujaudinimą, klidesius, dezorientaciją, haliucinacijas, negalėjimą nustygti vietoje.
- f. Afektinio sutrikimo sąvoka apima impulsyvų elgesį, nuotaikos pokyčius, depresiją, panikos priepuolius.
- g. Encefalopatijos sąvoka apima encefalopatiją, agrafiją, pakitusią sąmonės būseną, amneziją, afaziją, afoniją, apraksiją, kognityvinį sutrikimą, sumišimo būklę, sumažėjusį sąmonės lygį, dėmesio sutrikimą, dizartriją, disgrafiją, diskineziją, dispraksiją, padidėjusį mieguistumą, su imunitetinės efektorinėmis ląstelėmis siejamą neurologinio toksinio poveikio sindromą, letargiją, leukoencefalopatiją, sąmonės netekimą, atminties sutrikimą, psichikos sutrikimą, psichikos būklės pokyčius, metabolinę encefalopatiją, neurotoksiškumą, kalbos sulėtėjimą, mieguistumą, kalbos sutrikimą, stuporą, toksinę encefalopatiją.
- h. Tremoro sąvoka apima tremorą, galvos linkčiojimą.
- i. Galvos skausmo sąvoka apima galvos skausmą, galvos diskomfortą, įtampos galvos skausmą.
- j. Svaigulio sąvoka apima svaigulį, svaigulį keičiant padėtį, presinkopę, sinkopę, svaigimą (vertigo).
- k. Ataksijos sąvoka apima ataksiją, pusiausvyros sutrikimą, eisenos sutrikimą.
- l. Veido paralyžiaus sąvoka apima veido paralyžių, veido paręžę.
- m. Periferinės neuropatijos sąvoka apima periferinę neuropatiją, alodiniją, kaklinės stuburo dalies radikulopatiją, hiperesteziją, hiposteziją, juosmeninę radikulopatiją, parestziją, periferinę sensorinę neuropatiją, šleivinio nervo paralyžių.
- n. Tachikardijos sąvoka apima tachikardiją, posturalinės ortostatinės tachikardijos sindromą, sinusinę tachikardiją.
- o. Aritmijos sąvoka apima aritmiją, prieširdžių virpėjimą, prieširdžių plazdėjimą, atrioventrikulinę blokadą, bradikardiją, dešinėsios plauštos kojos blokadą, QT intervalo pailgėjimą elektrokardiogramoje, ekstrasistoles, padidėjusį širdies susitraukimų dažnį, nereguliarų širdies ritmą, sinusinę bradikardiją, supraventrikulines ekstrasistoles, supraventrikulinę tachikardiją, skilvelių aritmiją, skilvelių ekstrasistoles, skilvelių tachikardiją.
- p. Širdies nepakankamumo sąvoka apima širdies nepakankamumą, ūminį kairiojo skilvelio nepakankamumą, išmetimo frakcijos sumažėjimą, streso kardiomiopatiją.
- q. Hipotenzijos sąvoka apima hipotenziją, kapiliarų pralaidumo sindromą, diastolinę hipotenziją, hipoperfuziją, ortostatinę hipotenziją.
- r. Trombozės sąvoka apima trombozę, pažastinės venos trombozę, brachiocefalinių venų trombozę, giliųjų venų trombozę, kraujagyslės užsikimšimą į ją patekus įtaisui, emboliją, jungo venos trombozę, periferinę emboliją, periferinę išemiją, plaučių emboliją, blužnies venos trombozę, trombozę įtaiso viduje.
- s. Kosulio sąvoka apima kosulį, drėgną kosulį, viršutinių kvėpavimo takų sindromą.
- t. Kvėpavimo nepakankamumo sąvoka apima kvėpavimo nepakankamumą, ūminį kvėpavimo nepakankamumą.
- u. Hipoksijos sąvoka apima hipoksiją, sumažėjusį įsotinimą deguonimi.
- v. Dusulio sąvoka apima dusulį, fizinio krūvio sukeltą dusulį.
- w. Nosies uždegimo sąvoka apima alerginį rinitą, rinorėją.
- x. Viduriavimo sąvoka apima viduriavimą, kolitą, enteritą.
- y. Pilvo skausmo sąvoka apima pilvo skausmą, pilvo diskomfortą, apatinės pilvo dalies skausmą, viršutinės pilvo dalies skausmą, pilvo jautrumą, dispepsiją, diskomfortą epigastriume.
- z. Burnos džiūvimo sąvoka apima burnos džiūvimą, lūpų sausumą.
- aa. Transaminazių aktyvumo padidėjimo sąvoka apima transaminazių aktyvumo padidėjimą, alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimą, aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimą, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimą, hipertransaminazemiją.
- bb. Hiperbilirubinemijos sąvoka apima hiperbilirubinemiją, bilirubino koncentracijos padidėjimą kraujyje.
- cc. Išbėrimo sąvoka apima išbėrimą, išbėrimą vartojimo vietoje, dermatitą, alerginį dermatitą, pūslinį dermatitą, eritemą, niežulį, eriteminį išbėrimą, makulinį išbėrimą, makulopapulinį išbėrimą, niežtingą išbėrimą, pustulinį išbėrimą, dilgėlinę.
- dd. Motorinės disfunkcijos sąvoka apima motorinę disfunkciją, nevalingus raumenų susitraukimus, raumenų rigidiškumą, raumenų spazmus, spazminę raumenų būklę, raumenų patempimą, raumenų įtampą, raumenų trūkčiojimą, raumenų silpnumą.
- ee. Kaulų ir raumenų skausmo sąvoka apima kaulų ir raumenų skausmą, artralgią, artritą, nugaros skausmą, kaulų skausmą, šono skausmą, kirkšnies skausmą, krūtinės ląstos kaulų ir raumenų skausmą, mialgiją, kaklo skausmą, osteoartritą, galūnės skausmą.
- ff. Inkstų funkcijos sutrikimo sąvoka apima ūminį inkstų pažeidimą, kreatinino koncentracijos padidėjimą kraujyje, inkstų nepakankamumą.
- gg. Karščiavimo sąvoką apima hipertermiją, pireksiją.
- hh. Edemos sąvoka apima edemą, veido edemą, generalizuotą edemą, lokalią edemą, genitalijų edemą, periferinę edemą, periferinį tinimą, tinimą.
- ii. Nuovargio sąvoka apima nuovargį, asteniją, sumažėjusį aktyvumą, negalavimą.
- jj. Regėjimo sutrikimo sąvoka apima regėjimo sutrikimą, hemianopsiją, neryškų regėjimą, regėjimo aštrumo sumažėjimą.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Citokinių išsiskyrimo sindromas

Tyrimuose ZUMA-1 ir ZUMA-7 CIS nustatytas 92 % pacientų. Aštuoniems procentams (8 %) pacientų pasireiškė 3-iojo laipsnio arba sunkesnis (sunkus, pavojingas gyvybei ir mirtinas) CIS. Laiko

iki prasidedant sindromui mediana ZUMA-1 dalyvavusiems pacientams buvo 3 paros (ribos: nuo 1 iki 12 parų), o trukmės mediana buvo 7 paros (ribos: nuo 2 iki 58 parų). Devyniasdešimt devyni procentai (99 %) pacientų pasveiko nuo CIS. Tarp ZUMA-7 tyrime dalyvavusių pacientų, kuriems buvo taikomas standartinis gydymas (angl. *standard of care therapy*, SOCT), apie CIS atvejus nepranešta.

Tyrime ZUMA_5 CIS nustatytas 77 % pacientų. Šešiams procentams (6 %) pacientų pasireiškė 3-iojo arba sunkesnio laipsnio (sunkus, pavojingas gyvybei ir mirtinas) CIS. Laiko iki prasidedant sindromui mediana buvo 4 paros (ribos: nuo 1 iki 11 parų), o trukmės mediana buvo 6 paros (ribos: nuo 1 iki 27 parų). Devyniasdešimt devyni procentai (99 %) pacientų pasveiko nuo CIS.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (≥ 20 %), kurios gali būti susijusios su CIS, buvo karščiavimas (89 %), hipotenzija (50 %), tachikardija (47 %), šaltkrėtis (30 %) ir hipoksija (24 %). Sunkios nepageidaujamos reakcijos, kurios gali būti susijusios su CIS, buvo karščiavimas (12 %), hipotenzija (5 %), hipoksija (3 %), aritmija (3 %), širdies nepakankamumas (2 %), nuovargis (2 %), galvos skausmas (2 %), tachikardija (2 %), širdies sustojimas (1 %), dusulys (1 %) ir tachipnėja (1 %). Stebėjimo ir gydymo gaires žr. 4.4 skyriuje.

Neurologinės nepageidaujamos reakcijos

Tyrimuose ZUMA-1 ir ZUMA-7 neurologinės nepageidaujamos reakcijos nustatytos 63 % pacientų. Dvidešimt penkiems procentams (25 %) pacientų pasireiškė 3-iojo laipsnio arba sunkesnės (sunkios arba pavojingos gyvybei) nepageidaujamos reakcijos. 75 % pacientų per pirmąsias 7 paras po infuzijos pasireiškė neurologinis toksinis poveikis. Laiko iki prasidedant reakcijoms mediana buvo 6 paros (ribos: nuo 1 iki 133 parų). Trukmės mediana buvo 10 parų ir per 3 savaites po infuzijos šie požymiai išnyko 66 % pacientų.

Tyrime ZUMA_5 neurologinės nepageidaujamos reakcijos nustatytos 57 % pacientų. Šešiolika procentų (16 %) pacientų pasireiškė 3-iojo arba sunkesnio laipsnio (sunkios arba gyvybei pavojingos) nepageidaujamos reakcijos. 65 % pacientų per pirmąsias 7 paras po infuzijos pasireiškė neurologinis toksinis poveikis. Laiko iki prasidedant reakcijoms mediana buvo 7 paros (ribos: nuo 1 iki 177 parų). Trukmės mediana buvo 14 parų ir per 3 savaites po infuzijos šie požymiai išnyko 60 % pacientų.

Dažniausios (≥ 5 %) neurologinės nepageidaujamos reakcijos buvo encefalopatija (51 %), tremoras (28 %) ir delyras (14 %). Buvo pranešta apie pacientams pasireiškusias sunkias neurologines nepageidaujamas reakcijas, įskaitant encefalopatiją (18 %), tremorą (2 %), delyrą (2 %), hemiparezę (1 %) ir traukulius (1 %). Tyrime ZUMA_7 encefalopatija ir tremoras nustatyti atitinkamai 49 % ir 25 % Yescarta vartojusių pacientų, palyginti su 8 % ir 1 % pacientų, kuriems buvo taikomas SOCT.

Atliekant klinikinius tyrimus, apie kitas neurologines nepageidaujamas reakcijas buvo pranešta rečiau. Tai buvo disfagija (3 %), mielitas (0,2 %) ir kvadriplegija (0,2 %).

Stebėjimo ir gydymo gaires žr. 4.4 skyriuje.

Febrilinė neutropenija ir infekcijos

Febrilinė neutropenija po Yescarta infuzijos pastebėta 10 % pacientų. Infekcijos pasireiškė 48 % pacientų. 3-iojo laipsnio arba sunkesnės infekcijos (sunkios, pavojingos gyvybei arba mirtinos) nustatytos 19 % pacientų. 3-iojo laipsnio arba sunkesnės nepatikslingų patogenų, bakterinės ir virusinės infekcijos atitinkamai pasireiškė 12 %, 6 % ir 5 % pacientų. Vieta, kurią dažniausiai paveikė nepatikslingų patogenų infekcija, buvo kvėpavimo takai. Tyrime ZUMA_7 febrilinė neutropenija ir virusinė infekcija nustatytos atitinkamai 2 % ir 16 % Yescarta vartojusių pacientų, palyginti su 27 % ir 5 % pacientų, kuriems buvo taikomas SOCT. Stebėjimo ir gydymo gaires žr. 4.4 skyriuje.

Ilgalaikė citopenija

3-iojo laipsnio arba sunkesnė neutropenija (įskaitant febrilinę neutropeniją), anemija ir trombocitopenija atitinkamai pasireiškė 68 %, 31 % ir 23 % pacientų. Ilgalaikė (neišnykusi iki 30-os paros arba prasidėjusi 30-ą parą arba vėliau) 3-iojo arba sunkesnio laipsnio neutropenija, trombocitopenija ir anemija pasireiškė atitinkamai 26 %, 12 % ir 6 % pacientų. Tyrimo ZUMA-1 metu, 24 mėnesių stebėjimo analizės laikotarpiu, 3-iojo arba sunkesnio laipsnio neutropenija,

trombocitopenija ir anemija 93-iają parą nustatytos atitinkamai 11 %, 7 % ir 3 % pacientų. Tyrime ZUMA-7 3-iojo laipsnio arba sunkesnė neutropenija bei trombocitopenija nustatytos atitinkamai 94 % ir 26 % Yescarta vartojusių pacientų, palyginti su 51 % ir 63 % pacientų, kuriems buvo taikomas SOCT. Gydomo gaires žr. 4.4 skyriuje.

Hipogamaglobulinemija

Hipogamaglobulinemija nustatyta 15 % Yescarta gydytų pacientų. Tyrimo ZUMA-1 metu iki 54 mėnesių analizės atlikimo laikotarpio iš viso 36 (33 %) iš 108 pacientų buvo skirtas gydymas į veną leidžiamais imunoglobulinais, tyrimo ZUMA-7 metu iki 23,2 mėnesio analizės atlikimo laikotarpio iš viso 28 (16 %) iš 170 pacientų buvo skirtas gydymas į veną leidžiamais imunoglobulinais, o tyrimo ZUMA-5 metu 24 mėnesių stebėjimo analizės laikotarpiu iš viso 33 (28 %) tiriamiesiems iš 119 buvo skirtas gydymas į veną leidžiamais imunoglobulinais. Tyrime ZUMA-7 sumažėjusi imunoglobulinų koncentracija nustatyta 11 % Yescarta vartojusių pacientų, palyginti su 1 % pacientų, kuriems buvo taikomas SOCT. Gydomo gaires žr. 4.4 skyriuje.

Imunogeniškumas

Yescarta imunogeniškumas buvo įvertintas, taikant fermentinį imunosorbentinį tyrimą (angl. ELISA) siekiant nustatyti surišančius antikūnus prieš FMC63, kuris yra pradinis antikūnas prieš anti-CD19 CAR. Vienuolikai iš 278 pacientų (4 %) nustatytas teigiamas anti-FMC63 antikūnų rezultatas prieš gydymą Yescarta tyrimuose ZUMA-1 ir ZUMA-7, o 1 pacientui (1 %) tyrime ZUMA-7, kuriam prieš gydymą gautas neigiamas testo rezultatas, po gydymo gautas teigiamas tyrimo rezultatas ELISA patikros metodu. Patvirtinamojo ląstelinio tyrimo rezultatai, naudojant tinkamai sulankstytą ir ekspresuotą CAR dalį (ScFv, lanksto ir saito regioną) parodė, kad visi pacientai, gydyti Yescarta, kuriems gautas teigiamas rezultatas ELISA patikros metodu, neturėjo antikūnų visais tirtais laiko momentais. Įrodymų, kad Yescarta pirminio plitimo ir išlikimo kinetika arba Yescarta saugumas ar veiksmingumas šiems pacientams keitėsi, nėra. Tyrimo ZUMA-5 metu, prieš taikant gydymą Yescarta, 13 iš 116 pacientų (11 %) ELISA patikros metodu nustatytas teigiamas antikūnų rezultatas, o 2 tiriamiesiems, kuriems prieš gydymą gauti neigiami testo rezultatai, po gydymo jie buvo teigiami. Patvirtinamojo ląstelinio tyrimo rezultatai parodė, kad visiems pacientams, kuriems buvo taikytas gydymas Yescarta ir kuriems gauti teigiami rezultatai ELISA metodu, antikūnų tyrimas prieš gydymą, jo metu ir po jo buvo neigiamas.

Ypatingos populiacijos

Yescarta vartojimo patirtis ≥ 75 amžiaus pacientams ribota. Iš esmės, saugumas ir veiksmingumas Yescarta gydytiems ≥ 65 metų amžiaus pacientams ir < 65 metų amžiaus pacientams buvo panašūs. Atsižvelgiant į funkcinės būklės pagal Rytų jungtinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) įvertinimą 0 ir 1 bei lytį gauti nuoseklūs atsako rezultatai.

Patirtis po pateikimo į rinką

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta po vaistinio preparato pateikimo į rinką, buvo epilepsinė būklė (0,3 %), nugaros smegenų pabrinkimas ir ILSNS.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.**

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie Yescarta perdozavimo požymius nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešvėžiniai preparatai, kiti priešvėžiniai preparatai, ATC kodas – L01XX70.

Veikimo mechanizmas

Yescarta, inžineriniu būdu sukurtas autologinių T ląstelių imunoterapijos vaistinis preparatas, jungiasi prie CD19 ekspresuojančių vėžio ląstelių ir normalių B ląstelių. Anti-CD19 CAR T ląstelėms susijungus su CD19 ekspresuojančiomis tikslinėmis ląstelėmis, CD28 ir CD3-zeta stimuliuojantys domenai aktyvina tolesnio proceso kaskadą, lemiančią T ląstelių suaktyvėjimą, proliferaciją, efektoriaus funkcijų įgijimą ir uždegiminių citokinių bei chemokinių sekreciją. Ši reiškinų seka lemia CD19 ekspresuojančių tikslinių ląstelių apoptozę ir nekrozę.

Farmakodinaminis poveikis

Po Yescarta infuzijos buvo vertinamas farmakodinaminis atsakas, matuojant laikiną citokinių, chemokinių ir kitų molekulių koncentracijos kraujyje padidėjimą 4 savaitių laikotarpiu. Buvo analizuojamos citokinių ir chemokinių, tokių kaip IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, NNF- α , IFN- γ ir IL2R α koncentracijos. Maksimalus padidėjimas nustatytas pirmąsias 14 parų po infuzijos, o per 28 paras koncentracijos dažniausiai vėl sumažėjo iki pradinio lygmens.

Analizė, kuria siekta nustatyti tarpusavio ryšį tarp citokinių koncentracijos ir CIS arba neurologinių reiškinų dažnio, parodė, kad didesnės daugelio imunomoduliacinių ir prouždegiminių analičių koncentracijos po infuzijos (maksimali ir 1 mėnesio AUC) buvo siejamos su 3-iojo arba sunkesnio laipsnio neurologinėmis nepageidaujamomis reakcijomis ir 3-iojo arba sunkesnio laipsnio CIS tyrimuose ZUMA-1, ZUMA-7 ir ZUMA-5.

Dėl tikslinio Yescarta poveikio nenavikinėms ląstelėms po gydymo yra tikėtinas B ląstelių aplazijos laikotarpis. 40-čiai % iš 73 pacientų tyrime ZUMA-1, kurių duomenis galima buvo įvertinti pradinio gydymo metu, aptikta B ląstelių; B ląstelių aplazija, stebėtą daugumai pacientų pradinio vertinimo metu, buvo sukėlusios ankstesnės terapijos. Po gydymo Yescarta pacientų, kuriems aptinkama B ląstelių, dalis sumažėjo: 3-įjį mėnesį B ląstelių aptikta 20 % pacientų, o 6-ąjį mėnesį B ląstelių aptikta 22 % pacientų. B ląstelių atsistatymo pradžia pirmiausia pastebėta 9-ąjį mėnesį, kai B ląstelių aptikta 56 % pacientų. Laikui bėgant B ląstelių atsistatymo tendencija išliko: 18-ąjį mėnesį B ląstelių aptikta 64 % pacientų, o 24-ąjį mėnesį B ląstelių aptikta 77 % pacientų. Tyrime ZUMA-7 57 % iš 141 paciento, kurių duomenis galima buvo įvertinti pradinio vertinimo metu, aptikta B ląstelių. Po gydymo Yescarta pacientų, kuriems aptinkama B ląstelių, dalis sumažėjo: 3-įjį mėnesį B ląstelių aptikta 38 % pacientų, o 6-ąjį mėnesį B ląstelių aptikta 41 % pacientų. B ląstelių atsistatymo pradžia pirmiausia pastebėta 9-ąjį mėnesį, kai B ląstelių aptikta 58 % pacientų. Laikui bėgant B ląstelių atsistatymo tendencija išliko: 18-ąjį mėnesį B ląstelių aptikta 64 % pacientų, o 24-ąjį mėnesį B ląstelių aptikta 84 % pacientų. 75 % iš 113 FL sirgusių pacientų, kurių duomenis buvo galima įvertinti pradinio vertinimo metu tyrime ZUMA-5, aptikta B ląstelių. Po gydymo Yescarta pacientų, kuriems aptinkama B ląstelių, dalis sumažėjo: 3-įjį mėnesį B ląstelių aptikta 40 % pacientų. Po kurio laiko pastebėtas B ląstelių atsistatymas, o 24-ąjį mėnesį B ląstelių aptikta 61 % pacientų. Nereikalauta stebėti pacientų progresavus ligai, todėl dauguma pacientų, kurių mėginius buvo galima įvertinti, į gydymą reagavo.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Atsinaujinusi arba atspari DDBLL, PTBLL ir dėl folikulinės limfomos pasireiškusį DDBLL po dviejų arba daugiau sisteminės terapijos metodų taikymo (ZUMA-1)

Iš viso 108 pacientai gydyti Yescarta I/II fazės atvirosios, daugiacentrio, vienos grupės tyrimo su pacientais, sergančiais a/a agresyvia B ląstelių NHL, metu. Veiksmingumas parentas 101 paciento, dalyvavusio II tyrimo fazėje, duomenimis, įskaitant pacientus, sergančius histologiškai patvirtinta

DDBLL (N = 77), PTBLL (N = 8) arba dėl folikulinės limfomos pasireiškusia DDBLL (N = 16) pagal 2008 m. PSO klasifikaciją. ZUMA-1 tyrimo DDBLL grupėje buvo ir pacientai, sergantys kitaip neapibūdinta DDBLL, kitų potipių DDBLL ir HGBL pagal 2016 m. PSO klasifikaciją. Keturiasdešimt septyniems pacientams buvo galima įvertinti MYC, BCL-2 ir BCL-6 būklę. Trisdešimčiai nustatyta DDBLL esant dviem raiškoms (perteklinė MYC ir BCL-2 baltymo raiška); 5-iems nustatyta HGBL su MYC, BCL-2 arba BCL-6 genų translokacija (dvigubas ir trigubas atitikmuo), o 2 pacientams nustatyta kitaip neapibūdinta HGBL. Šešiasdešimt šešiams pacientams buvo galima nustatyti kilmės ląstelių klasę (germinacinio centro B ląstelių tipas [GCB] arba suaktyvėjusių B ląstelių tipas [angl. ABC]). Iš jų 49 pacientams nustatytas GCB tipas, o 17 pacientų – ABC tipas.

Tyrimui buvo tinkami ≥ 18 metų pacientai, sergantys atsparia liga, kuri apibrėžiama kaip progresuojanti liga (PL) arba stabili liga (SL), kaip geriausias atsakas į paskutinįjį gydymo metodą, arba liga, kuri progresavo per 12 mėnesių po autologinių kamieninių ląstelių transplantavimo (AKLT). Pacientai, kurių liga buvo atspari chemoterapijai arba atsinaujino po dviejų arba daugiau sisteminės terapijos metodų, paprastai nebuvo tinkami hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacijai. Pacientams anksčiau turėjo būti taikyta bent anti-CD20 antikūnų terapija ir gydymo režimas skiriamas antraciklinų. Pacientai, kurie sirgo CNS limfoma, patyrė alogeninių kamieninių ląstelių transplantaciją (KLT) arba kuriems anksčiau taikyta anti-CD19 CAR ar kitų genetiškai modifikuotų T ląstelių terapija, tyrime dalyvauti negalėjo. Pacientai, kuriems anksčiau buvo CNS sutrikimų (tokių kaip traukuliai arba galvos smegenų kraujagyslių išemija), kurių širdies išstūmimo frakcija mažesnė kaip 50 % arba kvėpuojant kambario oru prisotinimas deguonimi mažesnis kaip 92 %, arba sergantys autoimunine liga, kurią būtina gydyti imunosupresiniais vaistiniais preparatais, nebuvo tinkami tyrimui. Stebėjimo trukmės mediana buvo 63,1 mėnesio (tebevyksta). Pacientų demografinių duomenų suvestinė pateikta 4 lentelėje.

4 lentelė. Tyrimo ZUMA-1 II fazės demografinių duomenų santrauka (12 mėnesių analizė)

Kategorija	Visi, kuriems atlikta leukaferozė (ITT) 1 + 2 grupė (N = 111)	Visi gydyti (mITT) 1 + 2 grupė (N = 101)
<i>Amžius (metai)</i>		
Mediana (min., maks.)	58 (23; 76)	58 (23; 76)
≥ 65	23 %	24 %
Vyrai	69 %	67 %
<i>Rasė</i>		
Baltaodžiai	85 %	86 %
Azijiečiai	4 %	3 %
Juodaodžiai	4 %	4 %
<i>ECOG funkcinė būklė</i>		
ECOG 0	41 %	42 %
ECOG 1	59 %	58 %
Ankstesnių terapijų skaičiaus mediana (min., maks.)	3 (1; 10)	3 (1; 10)
Pacientai, sergantys ankstesnėms ≥ 2 terapijoms atsparia liga	77 %	76 %
Pacientai, kurių liga atsinaujino per 1 metus po AKLT	20 %	21 %
Pacientai, kurių tarptautinis prognozės indeksas 3 arba 4	46 %	46 %
Pacientai, sergantys III arba IV stadijos liga	85 %	85 %

Yescarta buvo skiriamas kaip vienkartinė 2×10^6 anti-CD19 CAR T ląstelių/kg tikslinės dozės infuzija po limfocitų kiekį mažinančios chemoterapijos režimo, kurį sudarė 500 mg/m² į veną vartojamo ciklofosfamido ir 30 mg/m² į veną vartojamo fludarabino, juos skiriant 5-ą, 4-ą ir 3-ią dienas prieš gydymą Yescarta. Tarpinės chemoterapijos tarp leukaferozės ir limfocitų kiekį mažinančios chemoterapijos taikyti neleista. Visi pacientai buvo gydomi ligoninėje ne mažiau kaip 7 paras po Yescarta infuzijos, kad juos būtų galima stebėti.

Yescarta skirtas 101 iš 111 pacientų, kuriems buvo atlikta leukaferozė. Devyni pacientai nebuvo gydomi daugiausia dėl progresuojančios ligos arba sunkių nepageidaujamų reiškinių po įtraukimo į tyrimą ir prieš ląstelių gavimą. Vienas iš 111 pacientų negavo vaistinio preparato, nes nepavyko

gamyba. Laiko nuo leukaferzės iki vaistinio preparato gavimo mediana buvo 17 parų (ribos: nuo 14 iki 51 paros), o laiko nuo leukaferzės iki infuzijos mediana buvo 24 paros (ribos: nuo 16 iki 73 parų). Dozės mediana buvo $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T ląstelių/kg. ITT populiaciją sudarė visi pacientai, kuriems atlikta leukaferzė; mITT – visi pacientai, vartoję Yescarta.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo objektyvaus atsako dažnis (OAD). Antrinės vertinamosios baigtys buvo atsako trukmė (AT), bendrasis išgyvenamumas (BI) ir nepageidaujamų reiškinių sunkumas. Iš anksto buvo numatyta, kad OAD bus iširtas 92 pirmiesiems gydytiems pacientams, ir šis dydis buvo reikšmingai didesnis negu iš anksto numatytas 20 % dažnis ($P < 0,0001$).

Atlikus pagrindinę analizę, remiantis mITT populiacija (minimali stebėjimo trukmė 6 mėnesiai), nepriklausomo priežiūros komiteto vertinimu OAD buvo 72 %, o visiško atsako (VA) dažnis sudarė 51 %. Atlikus 12 mėnesių stebėjimo analizę (5 lentelė), OAD buvo 72 %, o visiško atsako (VA) dažnis sudarė 51 %. Laiko iki atsako mediana buvo 1,0 mėnesio (ribos: nuo 0,8 iki 6,3 mėnesio). Pacientams, kuriems pasiektas VA, AT buvo didesnė, palyginti su tais, kurių geriausias atsakas buvo tik dalinis (DA). Iš 52 pacientų, kuriems pasiektas VA, 7 pacientams nustatyta SL, o 9 pacientams, kuriems pagal pirminį naviko vertinimą gautas DA, vėliau, net po 6,5 mėnesio, pasiektas VA. PTBLL ir dėl folikulinės limfomos išsivysčiusia DDBLL sirgusiems pacientams OAD buvo 88 %. VA dažniai atitinkamai siekė 75 % ir 56 %. ITT populiacijoje, kurią sudarė 111 pacientų, OAD buvo 66 %, o VA siekė 47 %. Kiti rezultatai atitiko mITT populiacijos pacientų rezultatus.

Kaip parodė 24 mėnesių stebėjimo analizė, atlikta remiantis mITT populiacija (nepriklausomo peržiūros komiteto rezultatai), OAD ir VA rodiklis buvo atitinkamai 74 % ir 54 %. Laiko iki atsako mediana buvo 1,0 mėnesis (ribos: nuo 0,8 iki 12,2 mėnesio). Pacientams, kuriems pasiektas VA, AT buvo didesnė, palyginti su tais, kurių geriausias atsakas buvo tik dalinis (DA) (5 lentelė). Iš 55 pacientų, kuriems pasiektas VA, 7 pacientams nustatyta SL, o 10 pacientų, kuriems pagal pirminį naviko vertinimą gautas DA, vėliau, praėjus 12 mėnesių po Yescarta infuzijos, pasiektas VA. Atsako trukmės mediana ir bendrojo išgyvenamumo mediana nepasiektos (5 lentelė). Atlikus 36 mėnesių analizę (stebėjimo tyrimo trukmės mediana 39,1 mėnesio), BI mediana buvo 25,8 mėnesio, o 47 pacientai (47 %*) tebebuvo gyvi. Atlikus 48 mėnesių analizę (stebėjimo tyrimo trukmės mediana 51,1 mėnesio), BI mediana buvo 25,8 mėnesio, o 43 pacientai (44 %*) tebebuvo gyvi. Atlikus 60 mėnesių analizę (stebėjimo tyrimo trukmės mediana 63,1 mėnesio), BI mediana buvo 25,8 mėnesio, o 42 pacientai (43 %*) tebebuvo gyvi.

*Kaplano-Mejerio 3, 4 ir 5 metų BI rodiklių įverčiai buvo atitinkamai 47 %, 44 % ir 43 %.

Tyrimo ZUMA-1 I fazės metu buvo gydomi 7 pacientai. Atsakas gautas penkiems pacientams, įskaitant 4 VA atvejus. Per 12 mėnesių stebėjimo analizę, praėjus 24 mėnesiams po Yescarta infuzijos, 3 pacientams išliko VA. Per 24 mėnesių stebėjimo analizę, praėjus 30–35 mėnesiams po Yescarta infuzijos, šiems 3 pacientams VA tebebuvo išlikęs.

5 lentelė. Tyrimo ZUMA-1 II fazės veiksmingumo rezultatų santrauka

Kategorija	Visi, kuriems atlikta leukaferzė (ITT) 1 + 2 grupė (N = 111)		Visi gydyti (mITT) 1 + 2 grupė (N = 101)	
	12 mėn. analizė	24 mėn. analizė	12 mėn. analizė	24 mėn. analizė
OAD (%) [95 % PI]	66 (56; 75)	68 (58; 76)	72 (62; 81)	74 (65; 82)
VA (%)	47	50	51	54
Atsako trukmė ^a , mediana (ribos), mėnesiai	14,0 (0,0; 17,3)	NĮ (0,0; 29,5)	14,0 (0,0; 17,3)	NĮ (0,0; 29,5)
Atsako trukmė ^a , VA, mediana (ribos), mėnesiai	NĮ (0,4; 17,3)	NĮ (0,4; 29,5)	NĮ (0,4; 17,3)	NĮ (0,4; 29,5)
Bendras išgyvenamumas, mediana (mėnesiai) [95 % PI]	17,4 (11,6; NĮ)	17,4 (11,6; NĮ)	NĮ (12,8; NĮ)	NĮ (12,8; NĮ)
6 mėn. BI (%) [95 % PI]	81,1 (72,5; 87,2)	81,1 (72,5; 87,2)	79,2 (69,9; 85,9)	79,2 (69,9; 85,9)

Kategorija	Visi, kuriems atlikta leukaferėzė (ITT) 1 + 2 grupė (N = 111)		Visi gydyti (mITT) 1 + 2 grupė (N = 101)	
9 mėn. BI (%) [95 % PI]	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 mėn. BI (%) [95 % PI]	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 mėn. BI (%) [95 % PI]	netaikoma	47,7 (38,2; 56,7)	netaikoma	50,5 (40,4; 59,7)

NI – negalima įvertinti (nepasiekta).

a. Pacientams, kuriems atlikta kamieninių ląstelių transplantacija (KLT), atsako trukmės skaičiavimas buvo nutrauktas, nors atsakas tęsėsi.

Pastaba: 12 mėnesių analizės stebėjimo mediana buvo 15,1 mėnesio. 24 mėnesių analizės stebėjimo mediana buvo 27,1 mėnesio. Bendras išgyvenamumas apima laiką nuo leukaferėzės datos (ITT) arba Yescarta infuzijos (mITT) iki mirties dėl bet kokios priežasties.

SCHOLAR-1

Buvo atlikta retrospektyvi, pacientų lygmens, jungtinė baigčių analizė, tiriant atsparią agresyvią NHL (N = 636) (Crump *et al.*, 2017), skirta patvirtinti iš anksto numatytą kontrolinį 20 % atsako dažnį ir istorinį kontekstą ZUMA-1 rezultatams interpretuoti. Į analizę buvo įtraukti pacientai, kuriems į paskutinį terapijos metodą negauta atsako (SL arba DA) arba kurių liga atsinaujino per 12 mėnesių po AKLT. Vertintas atsakas ir išgyvenamumas po gydymo taikant standartinę terapinę priežiūrą. OAD buvo 26 % [95 % PI (21, 31)], o VA dažnis buvo 7 % [95 % PI (3, 15)], BI mediana buvo 6,3 mėnesio.

DDBLL ir HGBL, atsinaujinusi per 12 mėnesių nuo pirmaeilės chemoimunoterapijos užbaigimo arba jai atspari (ZUMA-7)

Yescarta veiksmingumas ir saugumas suaugusiems a/a didelių B ląstelių limfoma (DBLL) sergantiems pacientams pademonstruotas III fazės atsitiktinių imčių atvirajame daugiacentriame tyrime (ZUMA-7). Į tyrimą įtrauktiems pacientams daugiausia buvo nustatyti DDBLL ir HGBL ligų potipiai, remiantis 2016 m. PSO klasifikacija, ir visi pacientai buvo gydyti pirmaeile rituksimabu ir antraciklinu paremta chemoterapija. Bendrai 359 pacientams atsitiktinių imčių metodu 1:1 santykiu buvo paskirta vienkartinė Yescarta infuzija arba SOCT (apibūdinamas kaip 2–3 standartinės chemoimunoterapijos ciklai [R-ICE, R-DHAP arba R-DHAX, R-ESHAP, arba R-GDP], po kurių taikoma didelės dozės terapija [HDT] ir ASCT tiems, kuriems buvo ligos atsakas). Atsitiktinių imčių metodas buvo stratifikuotas pagal atsaką į pirmaeilę terapiją (pirminis atsinaujinimas palyginti su atkryčiu po ≤ 6 mėnesių po pirmaeilės terapijos, palyginti su atkryčiu po > 6 ir ≤ 12 mėnesių po pirmaeilės terapijos) ir antraeilę pagal amžių koreguotą tarptautinį prognostinį indeksą (TPI) (nuo 0 iki 1 palyginti su nuo 2 iki 3), kaip įvertinta atrankos metu. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kuriems anksčiau atlikta hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacija, aptikta piktybinių ląstelių galvos ir stuburo smegenų skystyje arba nustatyta galvos smegenų metastazių, funkcinė būklė pagal ECOG skalę – 2 ar daugiau ir anksčiau pasireiškusi centrinės nervų sistemos limfoma. Pacientai su aktyviomis arba sunkiomis infekcijomis nebuvo įtraukti, tačiau pacientams su paprastąja šlapimo takų infekcija ir nekomplikuotu bakteriniu faringitu buvo leidžiama dalyvauti, jeigu jie reagavo į aktyvų gydymą.

Po limfocitų kiekį mažinančios chemoterapijos Yescarta buvo skiriama kaip vienkartinė infuzija į veną tikslinė 2×10^6 anti-CD19 CAR T ląstelių/kg doze (didžiausia leidžiama dozė: 2×10^8 ląstelių). Limfocitų kiekį mažinantį režimą sudarė 500 mg/m² į veną vartojamo ciklofosfamido ir 30 mg/m² į veną vartojamo fludarabino, abu juos skiriant 5-ą, 4-ą ir 3-ią parą prieš skiriant Yescarta. Pacientams, kuriems liga atrankos metu labai sunki, tarp leukaferėzės ir limfocitų kiekį mažinančios chemoterapijos galima skirti ligos eigos nekoreguojančią jungiančiąją terapiją, kuriai vartojami tik kortikosteroidai.

Bendroje tyrimo populiacijoje amžiaus mediana buvo 59 metai (ribos: nuo 21 iki 81 metų); 66 % buvo vyrai ir 83 % buvo baltaodžiai. Septyniasdešimt keturiems procentams pacientų buvo pirminė atsinaujinusi DBLL ir 26 % pacientų atkrytis pasireiškė per 12 mėnesių po pirmosios terapijos. Pacientams nustatytas antraeilis pagal amžių koreguotas 0–1 (55 %) arba 2–3 (45 %) TPI įvertis ir 0 (54 %) arba 1 (46 %) funkcinė būklė pagal ECOG skalę. Tyrimo trukmės mediana buvo 24,9 mėnesio.

Yescarta ir SOCT grupių pacientai buvo kategorizuojami kaip sergantieji nepatikslinka kitur / neklasifikuojama kitur DDBLL (atitinkamai 126 pacientai ir 120 pacientų); dėl folikulinės limfomos pasireiškusia DDBLL (atitinkamai 19 pacientų ir 27 pacientai); HGBL su *MYC*, *BCL2* ir (arba) *BCL6* translokacija (dvigubas ir trigubas atitinkamu) (atitinkamai 31 pacientas ir 25 pacientai) arba kitur nepatikslinka HGBL (1 pacientas SOCT grupėje); likę tiriamieji buvo kategorizuojami kaip nepatvirtinti, trūkstami ar kitaip.

Iš 180 pacientų, atsitiktinių imčių metodu atrinktų vartoti Yescarta, 178 atlikta leukaferėzė ir 170 buvo gydomi Yescarta. Iš gydytų pacientų 60 (33 %) buvo skiriama tarpinė terapija kortikosteroidais. Gamybos trikčių nebuvo. Aštuoni pacientai (4 %) nebuvo gydomi po leukaferėzės, daugiausiai dėl progresuojančios ligos, sunkių nepageidaujamų reiškinių arba mirties. Laiko mediana nuo leukaferėzės iki vaistinio preparato išleidimo buvo 13 parų (ribos: nuo 10 iki 24 parų), o nuo leukaferėzės iki Yescarta infuzijos buvo 26 paros (ribos: nuo 16 iki 52 parų). Dozės mediana buvo $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T ląstelių/kg. Visi 170 pacientų, kuriems buvo skiriama Yescarta, buvo stebimi gydymo įstaigoje mažiausiai 7 paras. Iš 179 pacientų, atsitiktinių imčių metodu atrinktų gauti SOCT, 36 % buvo skiriama HDT-ASCT, o 56 % pacientų buvo skiriama ląstelių imunoterapija, kai po atsitiktinių imčių metodu priskirto SOCT nebuvo atsako arba įvyko atkrytis.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be kitų reiškinių (IBKR), kaip nustatyta centralizuotu koduotu vertinimu. Veiksmingumo rezultatų santrauka bendroje populiacijoje pateikta 6 lentelėje, o IBKR Kaplano-Meierio kreivė pateikta 1 pav. 24 mėnesių IBKR buvo 40,5 % [95 % PI: 33,2;47,7] Yescarta grupėje ir 16,3 % [95 % PI: 11,1; 22,2] SOCT grupėje. Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) Yescarta grupėje buvo 14,7 mėnesio (95 % PI: 5,4, NĮ) palyginti su 3,7 mėnesio (95 % PI: 2,9; 5,3) SOCT grupėje (RS: 0,490 [95 % PI: 0,368; 0,652]). Pasirinktuose pogrupiuose nustatytas pastovus veiksmingumas, įskaitant atsaką į pirmąją terapiją, antraeilį pagal amžių koreguotą TPI įvertį, funkcinę būklę pagal ECOG skalę, amžių, dviejų ekspresorių limfomos būseną ir HGBL ligos potipį. Iš anksto nurodytoje tarpinėje analizėje, pirminės IBKR analizės metu, bendro išgyvenamumo duomenys buvo negalutiniai. Tarp Yescarta vartojusių pacientų, centrinės laboratorijos duomenimis sergančių HGBL, IBKR pagerėjo labiau nei tarp gavusių SOCT (RS: 0,285 [95 % PI: 0,137; 0,594]). Bendrasis atsako dažnis (BAD) buvo 81 % (95 % PI: 62,5 %, 92,5 %), o VR dažnis buvo 68 % (95 % PI: 48,6 %, 83,3 %) Yescarta gydytiems pacientams, palyginti su atitinkamai 42 % (95 % PI: 23,4 %, 63,1 %) ir 23 % (95 % PI: 9,0 %, 43,6 %) SOCT grupėje.

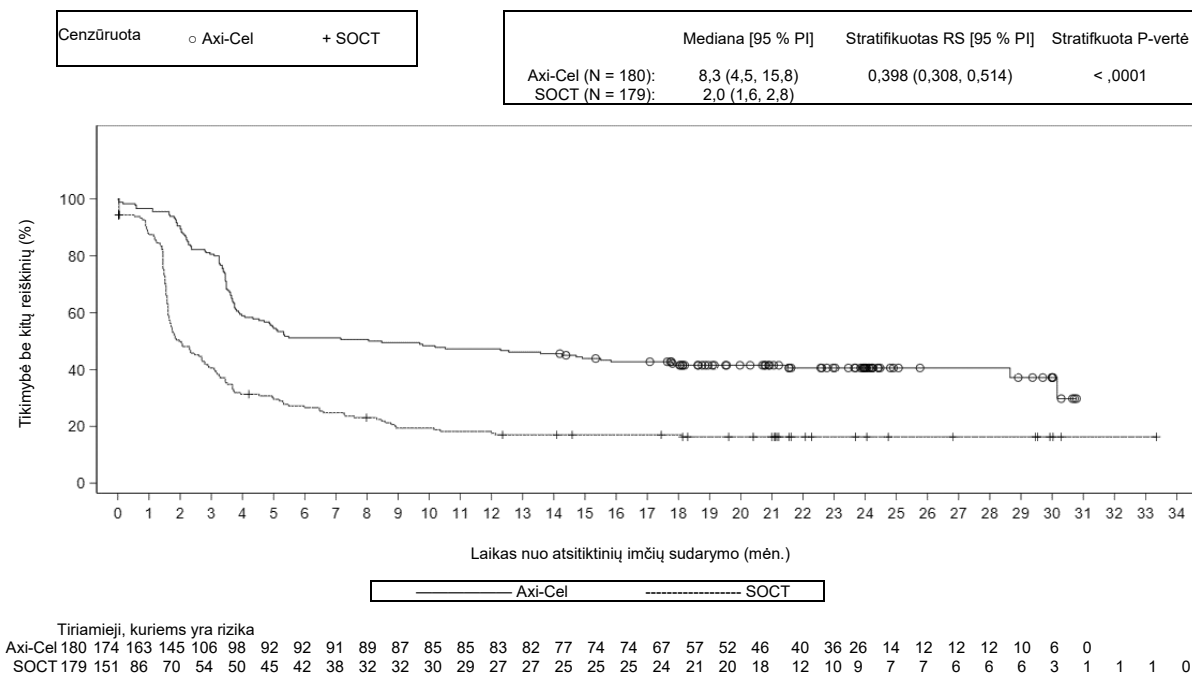
6 lentelė. Tyrimo ZUMA-7 veiksmingumo rezultatų santrauka (pirminė analizė)

	Yescarta N = 180	Standartinis gydymas N = 179
Išgyvenamumas be kitų reiškinių		
Reiškinių skaičius (%)	108 (60)	144 (80)
Mediana, mėnesiai [95 % PI] ^a	8,3 [4,5; 15,8]	2,0 [1,6; 2,8]
Stratifikuotas rizikos santykis [95 % PI]	0,398 [0,308; 0,514]	
Stratifikuota log-rank p-vertė	< 0,0001	
Objektyvus atsako dažnis (%) [95 % PI]	83 [77,1;88,5]	50 [42,7; 57,8]
Šansų santykis [95 % PI]	5,31 [3,08, 8,90]	
Stratifikuoto CMH testo p-vertė	< 0,0001	
Visiško atsako dažnis (%)	65 [57,6; 71,9]	32 [25,6; 39,8]
Dalinio atsako dažnis (%)	18 [13,0; 24,8]	18 [12,6; 24,3]

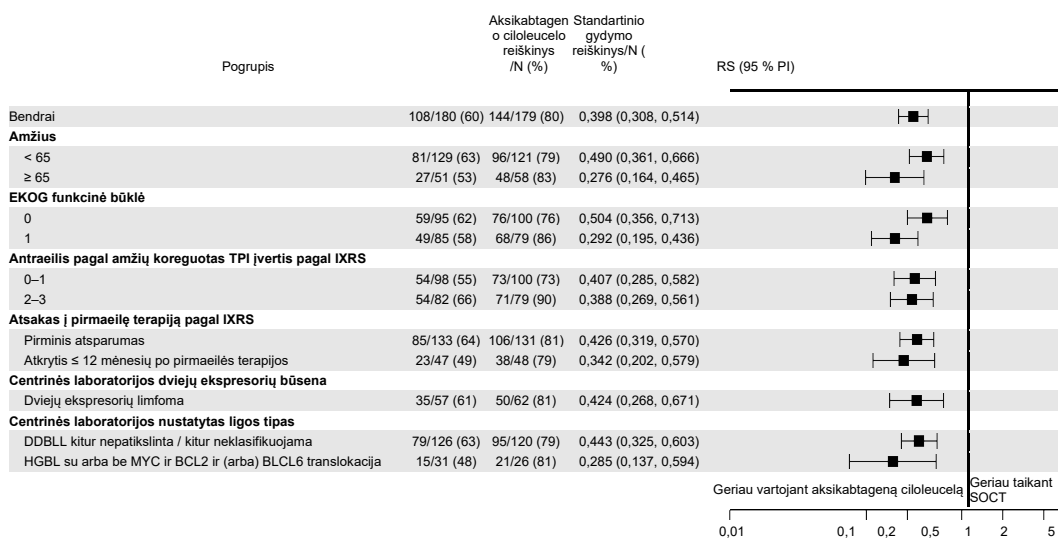
PI – pasikliautinis intervalas; NĮ – neįvertinamas; CMH – Cochran-Mantel-Haenszel.

a. Kaplano-Meierio metodas.

1 pav. Kaplano-Meierio išgyvenamumo be kitų reiškinių diagrama tyrime ZUMA-7



2 pav. Pasirinktų tyrimo ZUMA-7 pogrupių išgyvenamumo be kitų reiškinių metaanalizės diagrama



PI – pasikliautinis intervalas; IxRS (angl. *interactive voice/web response system*) – interaktyvi balso / tinklo atsako sistema. Ligos tipas centrinės laboratorijos duomenimis patvirtintas 303 iš 359 pacientų, likusius pacientus centrinė laboratoriją kategorizavo kaip nepatvirtintus, trūkstamus ir kitaip.

Atsinaujinusi arba atspari FL po trijų arba daugiau sisteminės terapijos metodų taikymo (ZUMA-5) Yescarta veiksmingumas ir saugumas suaugusiems pacientams, sergantiems FL, buvo vertinami atliekant II fazės vienos grupės atvirąjį daugiacentrį tyrimą, kuriame dalyvavo a/a FL pagal 2016 m. PSO klasifikaciją sergantys pacientai.

Tyrimui buvo tinkami ≥ 18 metų pacientai, sergantys atsparia liga, anksčiau gydyti taikant 2 arba daugiau terapijos metodų. Ankstesni terapijos metodai turėjo apimti anti-CD20 monokloninių antikūnų taikymą, juos derinant su alkilinančiu vaistiniu preparatu (gydymas vien tik anti-CD antikūnų vaistiniu preparatu nebuvo laikomas tinkamu terapijos metodu). Stabilia liga sergantys pacientai (nepatiriantys ligos atsinaujinimų), kuriems prieš > 1 metus pabaigta paskutinė terapija, nebuvo laikomi tinkamais tyrimui. Pacientai, kurie sirgo CNS limfoma, patyrė alogeninių kamieninių ląstelių

transplantaciją (KLT) arba kuriems anksčiau taikyta anti-CD19 CAR ar kitų genetiškai modifikuotų T ląstelių terapija, tyrime dalyvauti negalėjo. Pacientai, kuriems anksčiau buvo CNS sutrikimų (tokių kaip traukuliai arba galvos smegenų kraujagyslių išemija), kurių kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija mažesnė kaip 50 % arba kvėpuojant kambario oru prisotinimas deguonimi mažesnis kaip 92 %, arba sergantys autoimunine liga, kurią būtina gydyti imunosupresiniais vaistinėmis preparatais, nebuvo tinkami tyrimui. Tyrime negalėjo dalyvauti pacientai, sergantys aktyvia arba sunkia infekcija, ir pacientai, sergantys 3b laipsnio FL. Reali stebėjimo trukmė buvo 25,9 mėnesio (ribos: nuo 0,3 iki 44,3 mėnesio, tebevyksta). Pacientų demografinių duomenų suvestinė pateikta 7 lentelėje.

Pagrindinės analizės metu iš viso į tyrimą buvo įtraukti 122 FL sergantys pacientai (t. y. *kuriems buvo atlikta leukaferėzė*), įskaitant 75 pacientus, kuriems anksčiau taikyti 3 arba daugiau terapijos metodai. Laikotarpiu nuo pagrindinės analizės duomenų rinkimo pabaigos datos iki 24 mėnesių stebėjimo analizės duomenų rinkimo pabaigos datos į tyrimą nebuvo įtraukta nė vieno papildomo paciento, sergančio FL arba gydyto Yescarta.

7 lentelė. FL sergančių tyrimo ZUMA-5 pacientų demografinių duomenų santrauka (24 mėnesių analizė)

Kategorija	Visi, kuriems atlikta leukaferėzė (N = 122)	Visi, kuriems atlikta leukaferėzė ir taikyti ≥ 3 terapijos metodai (N = 75*)
<i>Amžius (metai)</i>		
Mediana (min., maks.)	60 (34; 79)	60 (34; 79)
≥ 65	30 %	31 %
Vyrai	60 %	63 %
<i>Rasė</i>		
Baltaodžiai	93 %	93 %
Azijiečiai	2 %	4 %
Juodaodžiai	2 %	1 %
<i>ECOG funkcinė būklė</i>		
0	63 %	59 %
1	37 %	41 %
Didelis naviko mastas, kaip apibrėžiama pagal GELF kriterijus	52 %	57 %
Ankstesnių terapijų skaičiaus mediana (min., maks.)	3 (1; 10)	4 (3; 10)
Pacientai, sergantys ankstesnėms ≥ 2 terapijoms atsparia liga	30 %	24 %
Pacientai, sergantys III arba IV stadijos liga	86 %	86 %
Pacientai, kuriems anksčiau atliktas autologinių kamieninių ląstelių transplantavimas	25 %	29 %
Anksčiau skirtas PI3K inhibitorius	26 %	40 %
Laikas nuo pirmosios sudėtinės anti-CD20 chemoterapijos iki ligos atsinaujinimo < 24 mėnesiai	54 %	51 %

* Visi pacientai, kuriems vietoje patvirtinta diagnozė, įskaitant 60 pacientų, kuriems diagnozė buvo patvirtinta centre. Pacientų, kuriems atlikta leukaferėzė (n = 75), ir gydytų pacientų (n = 73) skaičius.

Yescarta buvo skiriamas kaip vienkartinė 2×10^6 anti-CD19 CAR T ląstelių/kg tikslinės dozės infuzija po limfocitų kiekį mažinančios chemoterapijos režimo, kurį sudarė 500 mg/m^2 į veną vartojamo ciklofosfamido ir 30 mg/m^2 į veną vartojamo fludarabino, abu juos skiriant 5-ą, 4-ą ir 3-ią dienomis prieš gydymą Yescarta. Visi pacientai buvo gydomi ligoninėje ne mažiau kaip 7 paras po Yescarta infuzijos, kad juos būtų galima stebėti. Tyrimų ZUMA-5 ir ZUMA-1 metu gauti nuoseklūs Yescarta vartojimo ir stebėjimo rezultatai.

Pagrindinė analizė buvo atlikta, kai bent 80 paciliui į tyrimą įtrauktų FL sergančių pacientų buvo stebėti bent 12 mėnesių po pirmojo atsako į gydymą įvertinimo. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo OAD. Antrinės vertinamosios baigtys buvo VA dažnis, OAD ir VA, nustatyti pacientams, kuriems anksčiau buvo taikyti 3 arba daugiau terapijos metodų, AT, BI ir IBLP bei nepageidaujamų reiškinių dažnis. Trys iš 122 FL sergančių pacientų, kurie pirminės analizės metu jau buvo įtraukti į tyrimą, nebuvo gydomi, nes, pirmiausia, nebuvo tinkami tyrimui, prieš gydymą jiems buvo pasiektas VA arba prieš gydymą jie mirė.

24 mėnesių stebėjimo analizė buvo atlikta, kai bent 80 FL sergančių pacientų buvo stebėti bent 24 mėnesius po infuzijos.

Atlikus 24 mėnesių stebėjimo analizę, daugiau nei vienam pacientui nebuvo atlikta leukaferozė, nei skirtas gydymas Yescarta. Gamybos defektų nebuvo. Laiko nuo leukaferozės iki vaistinio preparato išleidimo mediana buvo 12 parų (ribos: nuo 10 iki 37 parų), laiko nuo leukaferozės iki vaistinio preparato gavimo mediana buvo 17 parų (ribos: nuo 13 iki 72 parų), o nuo leukaferozės iki Yescarta infuzijos – 27 paros (ribos: nuo 19 iki 330 parų). Dozės mediana buvo $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T ląstelių/kg.

Baigus rinkti pagrindinės analizės duomenis, į tyrimą buvo įtraukti 122 FL sergantys pacientai. 75-ių į tyrimą įtrauktų FL sergančių pacientų, kuriems anksčiau buvo taikyti 3 arba daugiau terapijos metodų, OAD buvo 91 %, o VA dažnis – 77 %.

24 mėnesių stebėjimo analizė buvo atlikta vertinant 122 į tyrimą įtrauktus FL sergančius pacientus, iš kurių 119 buvo gydomi Yescarta. Iš 122 į tyrimą įtrauktų FL sergančių pacientų 75 pacientams anksčiau buvo taikyti 3 arba daugiau terapijos metodai, kurie lėmė 91 % OAD ir 77 % VA dažnį.

Laiko iki atsako mediana buvo 1 mėnuo (ribos: nuo 0,8 iki 3,1 mėnesio), AT mediana buvo 38,6 mėnesio, o pacientų, kuriems 24-ąjį mėnesį buvo pasiektas ir tęsėsi atsakas į gydymą, dalis buvo 62 %. Dvidešimt devyniems iš 75 FL sergančių pacientų, kuriems anksčiau buvo taikyta 3 arba daugiau terapijos metodų, iš pradžių buvo pasiektas DA, iš jų 19 pacientų vėliau pasiektas VA. Pogrupių analizė apėmė OAD vertinimą šiems pacientams: kurie sirgo atsparia liga (88 %), kuriems buvo būdingas FLIPI balas ≥ 3 (94 %), didelė navikų masė (91 %), kurių liga progresavo per 24 mėnesius po pirmosios imunoterapijos (89 %) ir kuriems anksčiau taikytas gydymas PI3K inhibitoriumi (90 %). Svarbiausi veiksmingumo rezultatai, gauti FL sergantiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikyta 3 arba daugiau terapijos metodų, apibendrinti 8 lentelėje.

8 lentelė. Veiksmingumo rezultaty, gautų visiems į tyrimą ZUMA-5 įtrauktiems FL sergantiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikyta 3 arba daugiau terapijos metodų, santrauka (24 mėnesių analizė)

Kategorija	Visi, kuriems atlikta leukaferozė (ITT) N = 75*
OAD ^a , (%)	91 %
[95 % PI]	(82; 96)
VA, (%)	77 %
DA, (%)	13 %
Atsako trukmė ^b , mediana mėnesiais	38,6
[95 % PI]	(24,7; NĮ)
(ribos)	(0,0; 38,6)
Tebesitęsiantis atsakas (n)	42
Tęstinės remisijos dažnis ^b % [95 % PI]	
12 mėn.	79,5 (67,2; 87,6)
18 mėn.	75,5 (62,5; 84,6)
24 mėn.	67,6 (52,7; 78,7)

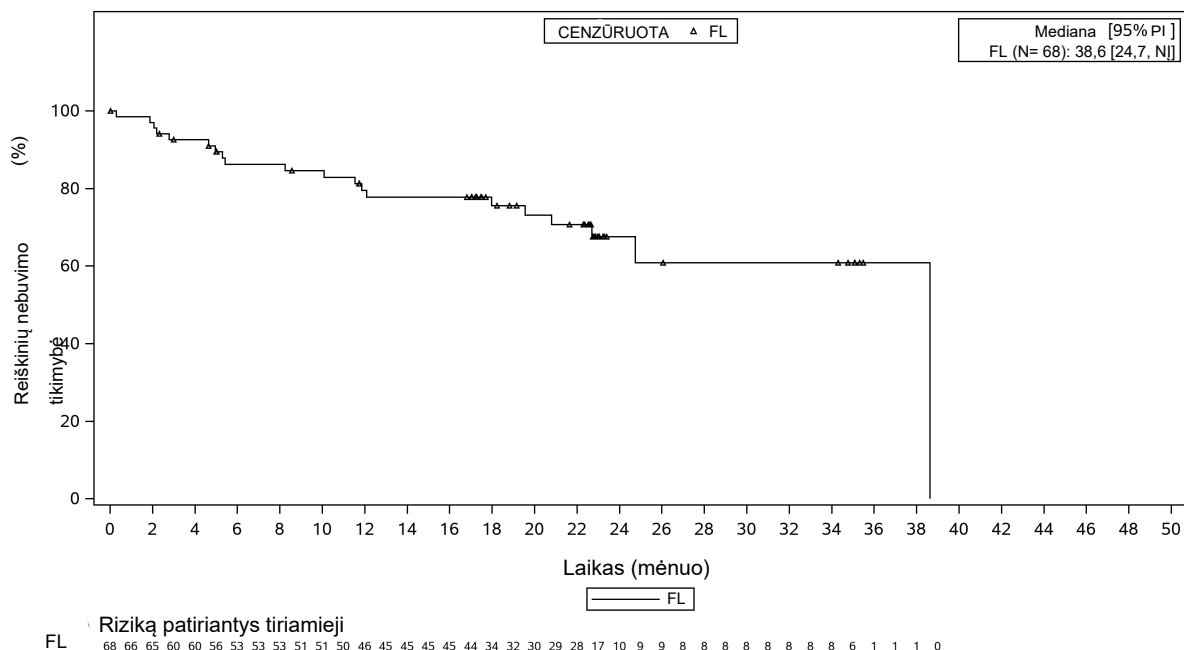
PI – pasiklivimo intervalas; NĮ – negalima įvertinti; OAD – objektyvaus atsako dažnis; VA – visiškas atsakas; DA – dalinis atsakas.

a. Pagal tarptautinės darbo grupės Lugano klasifikaciją (Cheson, 2014), įvertinus Nepriklausomam radiologijos priežiūros komitetui.

b. Vertinta nuo pirmojo objektyvaus atsako datos iki ligos progresavimo arba mirties datos.

* Visi pacientai, kuriems vietoje patvirtinta diagnozė, įskaitant 60 pacientų, kuriems diagnozė buvo patvirtinta centre. Pacientų, kuriems atlikta leukaferozė (n = 75), ir gydytų pacientų (n = 73) skaičius.

3 pav. Kaplano-Meierio metodu nustatyta visos pacientų grupės, kuriai atlikta leukaferėzė ir gautas objektyvus atsakas, AT (FL sergantys pacientai, kuriems anksčiau taikyta 3 arba daugiau terapijos metodų, 24 mėnesių analizė, Nepriklausomas priežiūros komitetas)



Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Yescarta tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis subrendusių B ląstelių neoplazmų gydymui (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Yescarta sudėtyje yra autologinių T ląstelių. Tikėtina, kad medžiagų apykaitos produktai bus būdingosios ląstelių skilimo medžiagos, susidarantys fiziologiniuose ląstelių klirenso procesuose. Todėl manoma, kad infuzuotos CAR T ląstelės laiku bėgant pasišalins.

Ląstelių kinetika

Po Yescarta infuzijos anti-CD19 CAR T ląstelės iš pradžių greitai plinta, o po to per 3 mėnesius jų kiekis sumažėja beveik iki pradinio lygio. Didžiausioji anti-CD19 CAR T ląstelių koncentracija pasiekta per pirmąsias 7–14 parų po Yescarta infuzijos dienos. Amžius (ribos: nuo 21 iki 80 metų) ir lytis neturėjo reikšmingo poveikio AUC ir didžiausiajai Yescarta koncentracijai.

Tarp tyrimo ZUMA-1 dalyvavusių pacientų didžiausiosios anti-CD19 CAR T ląstelių koncentracijos kraujyje mediana buvo 38,3 ląstelės/ μ l (ribos: 0,8–1 513,7 ląstelės/ μ l); praėjus 1 mėnesiui po Yescarta infuzijos, mediana sumažėjo iki 2,1 ląstelės/ μ l (ribos: 0–167,4 ląstelės/ μ l), o praėjus 3 mėnesiams – iki 0,4 ląstelės/ μ l (ribos: 0–28,4 ląstelės/ μ l). Tarp tyrimo ZUMA-7 dalyvavusių pacientų didžiausioji anti-CD19 CAR T ląstelių koncentracija kraujyje buvo 25,84 ląstelės/ μ l (ribos: nuo 0,04 iki 1173,25 ląstelių/ μ l), kuri įvertinamiems pacientams per 3 mėnesius sumažėjo iki pradinio lygio (0,35 ląstelės/ μ l; ribos: nuo 0,00 iki 28,44 ląstelės/ μ l), bet buvo vis dar aptinkama 12 iš 30 įvertinamų pacientų iki 24 mėnesių po gydymo.

Tyrimo ZUMA-5 dalyvavusių FL sergančių pacientų didžiausiosios anti-CD19 CAR T ląstelių koncentracijos kraujyje mediana buvo 37,6 ląstelės/ μ l (ribos: 0,5–1 415,4 ląstelės/ μ l). Laiko nuo infuzijos iki didžiausiosios anti-CD19 CAR T ląstelių koncentracijos kraujyje mediana buvo 8 paros

(ribos: 8–371 para). Per 3 mėnesius anti-CD19 CAR T ląstelių koncentracija sumažėjo beveik iki pradinio lygmens, mediana buvo 0,3 ląstelės/ μ l (ribos: 0–15,8 ląstelės/ μ l).

Tyrime ZUMA-1 dalyvavusių pacientų anti-CD19 CAR T ląstelių skaičius kraujyje buvo tiesiogiai susijęs su objektyviu atsaku (VA arba DA). Anti-CD19 CAR T ląstelių didžiausios koncentracijos mediana pacientams, kuriems gautas atsakas (N = 71), sudarė 216 % atitinkamos medianos, nustatytos pacientams, kuriems negauta atsako (N = 25) (43,6 ląstelės/ μ l, palyginti su 20,2 ląstelės/ μ l). AUC₀₋₂₈ mediana, nustatyta pacientams, kuriems gautas atsakas (N = 71), sudarė 253 % atitinkamos medianos, nustatytos pacientams, kuriems negauta atsako (N = 25) (562,0 paros \times ląstelės/ μ l, palyginti su 222,0 paros \times ląstelės/ μ l).

Tarp ZUMA-7 dalyvavusių pacientų anti-CD19 CAR T ląstelių skaičius kraujyje buvo tiesiogiai susijęs su objektyviu atsaku (VA arba DA). Anti-CD19 CAR T ląstelių didžiausios koncentracijos mediana pacientams, kuriems gautas atsakas (n = 142), buvo maždaug 275 % didesnė, palyginti su atitinkama mediana, nustatyta pacientams, kuriems negauta atsako (n = 20) (28,9 ląstelės/ μ l, palyginti su 10,5 ląstelės/ μ l). AUC₀₋₂₈ mediana, nustatyta pacientams, kuriems gautas atsakas (n = 142), buvo maždaug 417 % didesnė, palyginti su atitinkama mediana, nustatyta pacientams, kuriems negauta atsako (n = 20) (292,9 paros \times ląstelės/ μ l, palyginti su 70,1 paros \times ląstelės/ μ l).

Tyrime ZUMA-5 dalyvavusių FL sergančių pacientų, kuriems pasiektas atsakas į gydymą (n = 112), didžiausios anti-CD19 CAR T ląstelių koncentracijos kraujyje mediana, palyginti su nepasiekusiais atsako į gydymą (n = 5), atitinkamai buvo 38,0 ląstelės/ μ l ir 31,3 ląstelės/ μ l. Pacientų, kuriems pasiektas atsakas į gydymą, palyginti su nepasiekusiais atsako į gydymą, AUC₀₋₂₈ mediana buvo atitinkamai 454,8 ląstelės/ μ l \times paros ir 247,1 ląstelės/ μ l \times paros.

Yescarta tyrimų su pacientais, turinčiais inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimų, neatlikta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Yescarta sudaro inžineriniu būdu apdorotas žmogaus T ląstelės, todėl tipingų *in vitro* tyrimų, *ex vivo* modelių arba *in vivo* modelių, kuriuos pritaikius būtų galima tiksliai apibūdinti toksikologines iš žmogaus organizmo gauto vaistinio preparato savybes, nėra. Taigi tradicinių toksikologinių tyrimų, taikomų kuriant vaistą, neatlikta.

Yescarta kancerogeniškumo arba genotoksiškumo tyrimų neatlikta.

Tyrimų, kuriais būtų įvertintas Yescarta poveikis vaisingumui, reprodukcinėms savybėms ir vystymuisi, neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

„Cryostor“ CS10 (sudėtyje yra DMSO)
Natrio chloridas
Žmogaus albuminas

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

1 metai.

Po visiško atšildymo Yescarta stabilumas išlieka iki 3 valandų, laikant kambario temperatūroje (nuo 20 °C iki 25 °C). Visgi užbaigus atšildymą, infuziją reikia pradėti per 30 minučių, o visa Yescarta infuzija turi trukti ne ilgiau kaip 30 minučių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Yescarta maišelį reikia laikyti skysto azoto garuose (≤ -150 °C), ir jis turi likti užšaldytas, kol pacientas bus pasirengęs gydymui, taip užtikrinant, kad pacientui bus galima suleisti gyvybingas autologines ląsteles. Atšildyto vaistinio preparato negalima pakartotinai užšaldyti.

Atšildyto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Etileno vinilacetato užšaldytų produktų laikymo maišelis su sandariai prijungtu vamzdeliu ir dviem galimomis jungtimis. Maišelyje yra maždaug 68 ml ląstelių dispersijos.

Gabenimo kasetėje yra individualiai supakuotas vienas užšaldytų produktų laikymo maišelis.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Dėl švitinimo vaistinis preparatas gali tapti neaktyvus.

Atsargumo priemonės prieš tvarkant arba skiriant vaistinį preparatą.

Gydymo įstaigoje Yescarta reikia gabenti uždaroje, nuo sudužimo ir nuo pratekėjimo apsaugotose talpyklėse.

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Yescarta tvarkantys sveikatos priežiūros specialistai turi taikyti atitinkamas atsargumo priemones (mūvėti pirštines ir naudoti apsauginius akinius), kad išvengtų galimo infekcinių ligų perdavimo.

Pasiruošimas prieš skyrimą

- Įsitikinkite, kad paciento tapatybė atitinka Yescarta kasetėje nurodytą paciento tapatybės informaciją.
- Jei informacija, nurodyta paciento duomenų etiketėje, neatitinka ketinamo gydyti paciento duomenų, Yescarta maišelio negalima išimti iš metalinės kasetės.
- Kai patvirtinsite paciento tapatybę, Yescarta maišelį išimkite iš metalinės kasetės.
- Patikrinkite, ar paciento informacija metalinės kasetės etiketėje sutampa su nurodytąja maišelio etiketėje.
- Prieš atšildydami vaistinio preparato maišelį, apžiūrėkite, ar nėra talpyklės vientisumo pažeidimų. Jei maišelis pažeistas, taikykite vietos gairėse numatytas procedūras dėl iš žmogaus gautų medžiagų atliekų tvarkymo (arba nedelsdami susisiekite su „Kite“).

Atšildymas

- Infuzijos maišelį įdėkite į kitą maišelį.
- Yescarta atšildykite maždaug 37 °C temperatūroje, arba naudodami vandens vonelę, arba taikydami sauso atšildymo metodą, kol infuzijos maišelyje nebebus matomo ledo. Maišelio turinį atsargiai išmaišykite, kad išsisklaidytų ląstelinės medžiagos gumulėliai. Jei liko matomų ląstelių gumulėlių, maišelio turinį atsargiai maišykite toliau. Atsargiai maišant ranka, smulkūs ląstelinės medžiagos gumulėliai turi išsisklaidyti. Prieš infuziją Yescarta draudžiama praplauti, centrifuguoti ir (arba) resuspenduoti naujoje terpėje. Atšildymas trunka maždaug 3–5 minutes.
- Atšildytas Yescarta išlieka stabilus kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C) ne ilgiau kaip 3 valandas.
Visgi užbaigus atšildymą, Yescarta infuziją reikia pradėti per 30 minučių.

Skirimas

- Negalima naudoti leukocitus sulaikančio filtro.
- Prieš infuziją ir stebėjimo laikotarpiu reikia būti pasiruošus skirti tocilizumabą ir taikyti skubios pagalbos priemones. Išimtiniais atvejais, kai tocilizumabo nėra dėl stygiaus, kuris yra įtrauktas į Europos vaistų agentūros trūkstamų vaistinių preparatų sąrašą, prieš infuziją būtina pasiruošti tinkamas tocilizumabui alternatyvias priemones gydyti CIS.
- Yescarta rekomenduojama skirti į centrinę veną.
- Tik autologiniam vartojimui.
- Įsitikinkite, kad paciento tapatybė atitinka ant Yescarta maišelio nurodytus tapatybės duomenis.
- Prieš infuziją vamzdelį reikia užpildyti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu (0,154 mmol natrio mililitre).
- Visą Yescarta turinį reikia per 30 minučių sulašinti veikiant sunkio jėgai ar naudojant peristaltinį siurbli.
- Atsargiai sujunkite maišelį Yescarta infuzijos metu, kad nesusidarytų ląstelių sancaupos.
- Kai bus sulašintas visas Yescarta kiekis, infuzijos maišelį reikia atgalinio užpildymo būdu praplauti 10–30 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, kad pacientui būtų sulašinta kiek galima daugiau ląstelių.

Atsitiktinis sąlytis

Atsitiktinio sąlyčio atveju reikia laikytis vietinių reikalavimų dėl iš žmogaus gautų medžiagų tvarkymo. Darbo paviršiai ir medžiagos, kurie galėjo liestis su Yescarta, turi būti nukenksminti tinkama dezinfekcijos priemone.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis tvarkant vaistinio preparato atliekas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ir visas medžiagas, kurios lietsi su su Yescarta (kietąsias ir skystąsias atliekas), reikia tvarkyti ir šalinti kaip galimai užkrečiamas atliekas laikantis vietinių reikalavimų dėl iš žmogaus gautų medžiagų atliekų tvarkymo.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1299/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. rugpjūčio 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS,
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

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

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelę naudą ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Pagrindiniai elementai

Tocilizumabo prieinamumas ir įstaigos kvalifikacija

Registruotojas užtikrins, kad ligoninės ir su jomis susiję gydymo centrai, kuriuose išduodamas Yescarta, būtų kvalifikuoti pagal sutartą kontroliuojamo platinimo programą:

- užtikrinti, kad gydymo įstaigoje kiekvienam pacientui būtų nedelsiant prieinama bent viena tocilizumabo dozė iki Yescarta infuzijos. Gydymo centras privalo užsitikrinti galimybę 8 valandų laikotarpiu po kiekvienos ankstesnės dozės gauti papildomą tocilizumabo dozę. Išimtinu atveju, kai tocilizumabo nėra dėl stygiaus, kuris yra įtrauktas į Europos vaistų agentūros trūkstamų vaistinių preparatų sąrašą, registruotojas turi užtikrinti galimybę vietoje taikyti tinkamas tocilizumabui alternatyvias CIS gydymo priemones;
- užtikrinti, kad paciento gydyme dalyvaujantys sveikatos priežiūros specialistai yra baigę mokomąją programą.

Mokomoji programa. Prieš pradėdant Yescarta tiekimą kiekvienoje šalyje narėje, registruotojas turi suderinti mokomosios medžiagos turinį ir formą su nacionaline kompetentingąja tarnyba.

Sveikatos priežiūros specialistų mokomoji programa

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje šalyje narėje, kurioje platinamas Yescarta, visi Yescarta galintys išrašyti, infuzuoti ir skirti sveikatos priežiūros specialistai gautų dokumentą su gairėmis, skirtomis:

- padėti identifikuoti CIS ir sunkias neurologines nepageidaujamas reakcijas;
- padėti valdyti CIS ir sunkias neurologines nepageidaujamas reakcijas;
- užtikrinti tinkamą CIS ir sunkių neurologinių nepageidaujamų reakcijų stebėjimą;
- pateikti visą susijusią informaciją pacientams;
- užtikrinti, kad apie nepageidaujamas reakcijas būtų tinkamai ir tiksliai pranešama;
- užtikrinti, kad būtų pateiktos išsamios atitirpinimo procedūros instrukcijos;
- prieš paciento gydymą užtikrinti, jog gydymo centre kiekvienam pacientui paruošta bent po 1 tocilizumabo dozė; išimtinu atveju, kai tocilizumabo nėra dėl stygiaus, kuris yra įtrauktas į Europos vaistų agentūros trūkstamų vaistinių preparatų sąrašą, užtikrinti, kad vietoje būtų galima taikyti tinkamas alternatyvias CIS gydymo priemones.

Paciento mokomoji programa

Skirta informuoti ir paaiškinti pacientams:

- CIS ir sunkių neurologinių nepageidaujamų reakcijų, susijusių su Yescarta, riziką;
 - poreikį nedelsiant pranešti apie simptomus savo gydančiajam gydytojui;
 - poreikį išlikti netoli vietos, kurioje gavo Yescarta gydymą, ne trumpiau kaip 4 savaites po Yescarta infuzijos;
 - poreikį nuolat su savimi turėti įspėjamąją paciento kortelę.
- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PST): siekiant įvertinti saugumo savybių pobūdį, įskaitant ilgalaikį saugumą pacientams, turintiems B limfocitų piktybinių ligų ir gydytiems aksikabtagenu ciloleucelu poregistraciniu laikotarpiu, pareiškėjas turi atlikti tyrimą ir pateikti jo rezultatus pagal registro duomenis.	<ul style="list-style-type: none">• Atnaujintos ataskaitos: Saugumo ataskaitos kasmet ir tarpinės ataskaitos kas 5 metus.• Galutinė tyrimo rezultatų ataskaita: 2038 m. gruodžio mėn.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ TALPYKLĖ (KASETĖ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Yescarta 0,4 – 2×10^8 ląstelių infuzinė dispersija
aksikabtagenas ciloleucelas (CAR+ gyvybingos T ląstelės)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Autologinės T ląstelės, transdukuotos taikant retrovirusinį vektorių, koduojantį anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimerinį antigeno receptorių (CAR), atitinkančios tikslinę 2×10^6 anti-CD19 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių/kg dozę.
Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus kilmės ląstelių.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: „Cryostor“ CS10 (sudėtyje yra DMSO), žmogaus albuminas, natrio chloridas.
Daugiau informacijos žiūrėkite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinė dispersija

Vienas sterilus infuzinis maišelis.
Turinys: maždaug 68 ml ląstelių dispersijos.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Nešvitinti.
Atšildydami atsargiai išmaišykite maišelio turinį.
NENAUDOTI leukocitus sulaikančio filtro.
SUSTOKITE. PRIEŠ pradėdami infuziją patvirtinkite paciento tapatybę.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti tik į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Tik autologiniam vartojimui.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti užšaldytą skysto azoto garuose (≤ -150 °C).
Negalima pakartotinai užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Nesuvartotą vaistą arba atliekas šalinti laikantis vietinių reikalavimų dėl iš žmogaus gautų medžiagų atliekų tvarkymo.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1299/001

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Serija:
„Kite“ paciento identifikacijos numeris:
Papildomas paciento identifikacijos numeris:
Paciento vardas ir pavardė:
Paciento gimimo data:
SEC:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

INFUZIJOS MAIŠELIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Yescarta 0,4 – 2×10^8 ląstelių infuzinė dispersija
aksikabtagenas ciloleucelas (CAR+ gyvybingos T ląstelės)
Leisti tik į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Serijs:
„Kite“ paciento identifikacijos numeris:
Papildomas paciento identifikacijos numeris:
Paciento vardas ir pavardė:
Paciento gimimo data:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

Vienas sterilus infuzinis maišelis.
Turinys: maždaug 68 ml ląstelių dispersijos.

6. KITA

Tik autologiniam vartojimui.
Patikrinkite paciento identifikacijos numerį.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Yescarta 0,4 – 2 × 10⁸ ląstelių infuzinė dispersija aksikabtagenas ciloleucelas (CAR+ gyvybingos T ląstelės)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali pririekti jį perskaityti.
- Gydytojas duos Jums Įspėjamąją paciento kortelę. Atidžiai perskaitykite ją ir laikykitės jos instrukcijų.
- Visada parodykite Įspėjamąją paciento kortelę gydytojui arba slaugytojui kreipdamiesi į juos arba atvykę į ligoninę.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Yescarta ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Yescarta
3. Kaip skiriamas Yescarta
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Yescarta
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Yescarta ir kam jis vartojamas

Yescarta yra genų terapijos vaistas, vartojamas gydyti suaugusiuosius, sergančius agresyvia difuzine didelių B ląstelių limfoma (DDBLL), pirmine tarpuplaučio didelių B ląstelių limfoma (PTBLL) ir folikuline limfoma (FL), pažėdžiančiomis limfinį audinį (imuninės sistemos dalį) ir B limfocitais vadinamas tam tikro tipo baltąsias kraujo ląsteles bei kitus Jūsų organizmo organus. Jūsų organizmo audiniuose kaupiasi per daug šių pataloginių baltųjų kraujo ląstelių, ir tai yra simptomų, kuriuos galbūt patiriate, priežastis.

Šis vaistas yra paruoštas specialiai Jums, ir tai yra vienam vartojimui skirtos modifikuotos baltosios Jūsų paties kraujo ląstelės.

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Yescarta

Jums draudžiama skirti Yescarta:

- jeigu yra alergija aksikabtagenui ciloleucelui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jei Jums negalima skirti gydymo, vadinamo limfocitų kiekį mažinančia chemoterapija, kuris sumažina baltųjų kraujo ląstelių skaičių Jūsų kraujyje (taip pat žr. 3 skyrių „Kaip skiriamas Yescarta“).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Yescarta pagamintas iš Jūsų pačių baltųjų kraujo ląstelių, todėl jį reikia vartoti tik Jums (autologinis vartojimas).

Prieš Jums skiriant Yescarta reikia pasakyti gydytojui, jeigu:

- turite nervų sistemos sutrikimų (tokių kaip priepuoliai, insultas arba atminties netekimas);
- sergate inkstų ligomis;
- sumažėjęs Jūsų kraujo ląstelių skaičius (nustatomas kraujo tyrimu);
- per pastaruosius 4 mėnesius Jums buvo persodinta kamieninių ląstelių;
- turite plaučių, širdies arba kraujospūdžio (per žemo ar per aukšto) sutrikimų;
- pasireiškia transplantato prieš šeimininką ligos požymių ir simptomų. Tai būna persodintoms ląstelėms puolant Jūsų organizmą, kas sukelia tokius simptomus kaip bėrimas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas ir kraujingos išmatos;
- pastebėjote, kad pasunkėjo vėžinės ligos simptomai. Jeigu sergate limfoma, tai gali būti karščiavimas, silpnumo pojūtis, naktinis prakaitavimas, staigus kūno svorio netekimas;
- sergate infekcine liga. Infekciją reikia išgydyti prieš Yescarta infuziją;
- turite hepatito B, hepatito C arba žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekciją.

Jei bet kuri iš pirmiau nurodytų būklių Jums tinka (arba dėl to abejojate), tai prieš Jums skiriant Yescarta pasitarkite su gydytoju.

Tyrimai ir patikros

Prieš Jums skiriant Yescarta gydytojas ims šiuos tyrimus:

- Patikrins Jūsų plaučius, širdį ir kraujospūdį.
- Ištirs dėl infekcijos požymių; bet kurią infekciją reikia išgydyti prieš skiriant Yescarta.
- Patikrins, ar nepasunkėjo vėžinė liga.
- Patikrins, ar nėra transplantato prieš šeimininką ligos, kuria galima susirgti po persodinimo.
- Ištirs kraują dėl šlapimo rūgšties ir vėžinių ląstelių skaičiaus kraujyje. Tai parodys, ar Jums gali išsivystyti sutrikimas, vadinamas navikų lizės sindromu. Jums gali duoti vaistų, padėsiančių išvengti šio sutrikimo.
- Patikrins, ar neturite hepatito B, hepatito C arba ŽIV infekcijos.
- Pasiteiraus, ar skiepijotės per pastarąsias 6 savaites arba planuojate skiepytis per artimiausius kelis mėnesius.

Po Yescarta skyrimo

Jeigu Jums atsirado bent vienas iš šių simptomų, nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui:

- Šaltkrėtis, labai stiprus nuovargis, silpnumas, svaigulys, galvos skausmas, kosulys, dusulys arba greitas širdies plakimas, nes tai gali būti būklės, kuri žinoma kaip citokinų išsiskyrimo sindromas, simptomai. 3–4 savaites po gydymo Yescarta du kartus per parą matuokitės kūno temperatūrą. Jeigu temperatūra pakilo, nedelsdami pasakykite gydytojui.
- Priepuoliai, drebulys arba sunkumas kalbėti ar neaiški kalba, sąmonės netekimas ar susilpnėjusi sąmonė, sumišimas arba orientacijos praradimas, pusiausvyros arba koordinacijos praradimas.
- Karščiavimas, kuris gali būti infekcijos simptomas.
- Labai stiprus nuovargis, silpnumas arba dusulys, kurie gali būti simptomai, kad trūksta raudonųjų kraujo ląstelių.
- Kraujavimas arba lengviau atsirandančios mėlynės, kurie gali būti sumažėjusio trombocitais vadinamų kraujo ląstelių skaičiaus simptomai.

Jūsų gydytojas reguliariai atliks kraujo tyrimus, nes gali sumažėti kraujo ląstelių ir kitų kraujo komponentų skaičius.

Neaukokite kraujo, organų, audinių arba ląstelių transplantacijai.

Jeigu bet kuri iš pirmiau nurodytų būklių Jums tinka (arba dėl to abejojate), tai prieš Jums skiriant Yescarta, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju. Taikant gydymą Yescarta, gydytojui gali reikėti dėl Jūsų imtis ypatingų atsargumo priemonių.

Kai kuriais atvejais gali būti neįmanoma taikyti planuoto gydymo Yescarta. Pavyzdžiui:

- jei Yescarta infuziją pavėluota skirti daugiau kaip 2 savaites po Jums taikytos paruošiamosios chemoterapijos, Jums gali prireikti ir toliau skirti paruošiamąją chemoterapiją.

Vaikams ir paaugliams

Yescarta draudžiama vartoti vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų), nes Yescarta neištirtas šioje amžiaus grupėje.

Kiti vaistai ir Yescarta

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Prieš Jums skiriant Yescarta, pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jei vartojate bet kokių vaistų, kurie silpnina Jūsų imuninę sistemą, tokių kaip kortikosteroidai, nes šie vaistai gali trukdyti Yescarta veikimui.

Ypač svarbu, kad nesiskiepytumėte tam tikromis vakcinomis, vadinamomis gyvosiomis:

- 6 savaites prieš Jums skiriamą trumpą chemoterapijos (vadinamos limfocitų kiekį mažinančia chemoterapija) kursą, skirtą paruošti Jūsų organizmą Yescarta ląstelėms.
- Yescarta gydymo metu.
- Po gydymo, imuninės sistemos atsistatymo laikotarpiu.

Pasakykite gydytojui, jeigu Jums būtina atlikti bet kokią skiepijimą.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš Jums skiriant šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

To reikia tam, kad Yescarta poveikis nėščiosioms arba žindyvėms nežinomas ir vaistas gali pakenkti negimusiam arba žindomam vaikui.

- Jei po gydymo Yescarta pastojote arba manote, kad galbūt pastojote, nedelsdama pasitarkite su gydytoju.
- Prieš pradėdant gydymą Jums atliks nėštumo testą. Yescarta galima skirti, tik jeigu testo rezultatai rodo, kad nesate nėščia.

Pasitarkite dėl nėštumo su gydytoju, jeigu Jums buvo skirtas Yescarta.

Vairavimas ir mechanizmų valymas

Kai kurie žmonės po Yescarta vartojimo gali jausti nuovargį, svaigulį arba tam tikrą drebulį. Jeigu taip nutinka, nevairuokite ir nevaldykite didelių mechanizmų, kol praeis ne mažiau kaip 8 savaitės po infuzijos arba kol gydytojas pasakys, kad Jūs visiškai atsigavote.

Yescarta sudėtyje yra natrio, dimetilsulfoksido (DMSO) ir gentamicino pėdsakų

Kiekviename šio vaisto infuziniame maišelyje yra 300 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 15 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

Šio vaisto sudėtyje yra DMSO ir gentamicino pėdsakų, kurie gali kelti sunkių alerginių reakcijų.

3. Kaip skiriamas Yescarta

Yescarta Jums visada suleis sveikatos priežiūros specialistas. Šis vaistas yra lašinamas (skiriamas infuzija) į veną.

- Yescarta yra pagamintas iš Jūsų paties baltųjų kraujo ląstelių, todėl iš Jūsų organizmo paims vaistui paruošti reikalingų ląstelių. Gydytojas paims šiek tiek Jūsų kraujo kateteriu, įvestu į veną (ši procedūra vadinama leukafereze). Jos metu iš kraujo išskiriamos tam tikros baltosios kraujo ląstelės, o likęs kraujas grąžinamas į veną. Procedūra gali trukti 3–6 valandas ir ją gali reikėti kartoti.
- Jūsų baltąsias kraujo ląsteles išsiųs Yescarta gaminti. Paprastai iki gydymo-Yescarta skyrimo praecina 3–4 savaitės, tačiau šis laikas gali skirtis.

Prieš gydymą Yescarta skiriami vaistai

30–60 minučių prieš Yescarta Jums gali duoti kitų vaistų. Tai padeda išvengti infuzijos reakcijų ir karščiavimo. Tie kiti vaistai gali būti:

- Paracetamolis.
- Antihistamininis preparatas, pvz., difenhidraminas.

Prieš Jums skiriant Yescarta, turėsite vartoti kitų vaistų, kurie taikomi paruošiamajai chemoterapijai, ir jie sudarys sąlygas, kad pavartojus Yescarta Jūsų organizme padaugėtų su šiuo vaistu gautų modifikuotų baltųjų Jūsų kraujo ląstelių.

Jūsų gydytojas arba slaugytojas kruopščiai patikrins, ar šis vaistas yra Jūsų.

Kaip bus skiriamas Yescarta

Yescarta Jums visada suleis gydytojas specializuotame gydymo centre.

- Yescarta skiriamas viena doze.
- Gydytojas arba slaugytojas maždaug per 30 minučių sulašins vieną Yescarta infuziją per į veną įstatytą kateterį (infuzija į veną).

Yescarta infuzija Jums turi būti sulašinta specializuotoje gydymo įstaigoje, ir Jus išrašys tik tada, kai gydytojas manys, kad Jums saugu vykti į namus.

Jūsų gydytojas gali atlikti kraujo tyrimus, kad nustatytų, ar nepasireiškia šalutinis poveikis.

Po Yescarta skyrimo

- Suplanuokite būti netoli ligoninės, kurioje Jus gydė, bent 4 savaites po Yescarta skyrimo. Gydytojas rekomenduos ne mažiau kaip 10 parų kasdien atvykti į ligoninę ir nuspręš, ar Jums pasilikti ligoninėje kaip stacionaro pacientui pirmąsias 10 parų po infuzijos. To reikia tam, kad gydytojas galėtų patikrinti, ar gydymas veikia ir suteikti pagalbą, jeigu patirtumėte bet kokį šalutinį poveikį.

Jeigu praleisite bet kurį apsilankymą, kuo greičiau paskambinkite gydytojui arba į specializuotą gydymo įstaigą, kad Jums paskirtų naują apsilankymo laiką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Yescarta gali sukelti šalutinį poveikį imuninei sistemai, kuris gali būti sunkus arba pavojingas gyvybei ir gali tapti mirtinas.

Vartojant Yescarta, buvo pranešta apie toliau nurodytą šalutinį poveikį.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Karščiavimas, šaltkrėtis, sumažėjęs kraujospūdis, dėl ko gali atsirasti tokių simptomų kaip svaigulys, svaigimas, skysčio kaupimasis plaučiuose, kuris gali būti sunkus ir mirtinas (visi citokinų išsiskyrimo sindromu vadinamos būklės simptomai).

- Nenormaliai mažas baltųjų kraujo ląstelių skaičius, dėl kurio gali padidėti infekcijų rizika.
- Sąmonės netekimas arba susilpnėjusi sąmonė, sumišimas arba atminties netekimas dėl galvos smegenų funkcijos sutrikimo, nevalingas drebulys (tremoras), staigus sumišimas su sujaudinimu, dezorientacija, haliucinacijos arba dirglumas (delyras).
- Sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių (ląstelių, kurios perneša deguonį) skaičius: simptomai gali būti labai stiprus nuovargis ir energijos netekimas.
- Labai stiprus nuovargis.
- Sumažėjęs kraujo ląstelių, kurios padeda kraujui krešėti, skaičius (trombocitopenija): simptomai gali būti gausus arba ilgai trunkantis kraujavimas arba kraujosruvos.
- Raumenų ir sąnarių skausmas, nugaros skausmas.
- Karščiavimas arba šaltkrėtis, kurie gali būti infekcijos požymiai.
- Galvos skausmas.
- Didelis šlapimo rūgšties arba cukraus (gliukozės) kiekis, nustatomas kraujo tyrimais.
- Sumažėjusi natrio arba fosfatų koncentracija, nustatoma kraujo tyrimais.
- Pykinimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, pilvo skausmas, vėmimas.
- Sumažėjęs apetitas.
- Sumažėjęs kraujospūdis, svaigulys.
- Dusulys, kosulys.
- Greitas širdies ritmas.
- Nereguliarus širdies ritmas (aritmija).
- Sumažėjusi imunoglobulinų koncentracija, nustatoma kraujo tyrimais, dėl kurios gali pasireikšti infekcijos.
- Skysčio kaupimasis audiniuose (edema), dėl ko gali atsirasti patinimas, padidėti kūno svoris ir tapti sunku kvėpuoti bei sumažėti šlapimo kiekis.
- Energijos ar jėgų stoka, raumenų silpnumas, sunkumas judėti, raumenų spazmai.
- Odos išbėrimas ar odos problemos.
- Nemiga.
- Padidėjęs kraujospūdis.
- Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, nustatomas kraujo tyrimais.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Burnos džiūvimas, dehidracija, sunkumas nuryti.
- Plaštakų arba pėdų skausmas.
- Padidėjusi bilirubino koncentracija, nustatoma kraujo tyrimais.
- Sumažėjusi albumino, kalio arba kalcio koncentracija, nustatoma kraujo tyrimais.
- Sumažėjusi deguonies koncentracija kraujyje.
- Inkstų nepakankamumas, dėl kurio organizme kaupiasi skystis, ir tai gali būti sunki arba gyvybei pavojinga būklė.
- Galūnių tinimas, skysčio kaupimasis aplink plaučius (pleuros efuzija).
- Kraujo savybės sudaryti krešulius sutrikimas (koagulopatija): simptomai gali būti gausus arba ilgai trunkantis kraujavimas arba kraujosruvos.
- Regėjimo pokyčiai, dėl kurių tampa sunku matyti daiktus (regėjimo sutrikimas).
- Skausmas.
- Staigus, netikėtas širdies sustojimas; tai sunki ir gyvybei pavojinga būklė.
- Širdies nepakankamumas.
- Kraujo krešuliai: simptomai gali būti skausmas krūtinės laštoje arba viršutinėje nugaros dalyje, sunkumas kvėpuoti, kraujo atkosėjimas arba spazmus sukeltantis skausmas, vienos kojos tinimas, šilta ir patamsėjusi oda aplink skausmingą vietą.
- Priepuoliai (traukuliai, įskaitant traukulius, kurie gali būti ilgalaikiai ir pavojingi gyvybei).
- Negalėjimas pajudinti vienos kūno pusės.
- Padidėjęs jautrumas: simptomai gali būti, pvz., išbėrimas, dilgėlinė, niežėjimas, tinimas ir anafilaksija.
- Nuotaikos sutrikimai.
- Nosies uždegimas.
- Silpnumas arba negalėjimas pajudinti vienos kūno pusės, dėl ko tampa sunku atlikti kasdienę veiklą, pvz., valgyti ir apsirengti.
- Kūno judesių kontrolės netekimas.

- Veido raumenų judesių netekimas.
- Nerimas.
- Negalėjimas savarankiškai kvėpuoti (kvėpavimo nepakankamumas).
- Svorio netekimas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Sunkumas suvokti skaičius.
- Raumenų audinio irimas, dėl kurio raumenų skaidulų patenka į kraują.
- Sutrikęs bent 2 organų funkcionavimas (pvz., kepenų, plaučių ir inkstų), kurį būtina gydyti ir (arba) atlikti procedūras, kad būtų atkurta normali organų funkcija.
- Nugaros smegenų patinimas, galintis sukelti dalinį ar visišką galūnių ir liemens paralyžių.
- Visų keturių galūnių paralyžius.
- Sunkaus sisteminio uždegimo būklė.

Jei pasireiškė bet kuris pirmiau nurodytas šalutinis poveikis, nedelsdami pasakykite gydytojui. Nemėginkite patys gydyti simptomų kitais vaistais.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Yescarta

Toliau pateikta informacija skirta tik gydytojams.

Ant talpyklės etiketės ir infuzinio maišelio nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti užšaldytą skysto azoto garuose ≤ -150 °C temperatūroje, kol bus atšildytas prieš vartojant. Negalima pakartotinai užšaldyti.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Yescarta sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra aksikabtagenas ciloleucelas. Kiekvienam pacientui specialiai skirtame viename infuziniame maišelyje yra maždaug 68 ml anti-CD19 CAR T ląstelių dispersijos, atitinkančios tikslinę 2×10^6 anti-CD19 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių/kg dozę.
- Pagalbinės medžiagos yra: „Cryostar“ CS10 (sudėtyje yra DMSO), natrio chloridas, žmogaus albuminas. Žr. 2 skyrių „Yescarta sudėtyje yra natrio, dimetilsulfoksido (DMSO) ir gentamicino pėdsakų“.

Šio vaisto sudėtyje yra genetiškai modifikuotų žmogaus kraujo ląstelių.

Yescarta išvaizda ir kiekis pakuotėje

Yescarta yra skaidri arba nepermatoma, nuo baltos iki raudonos spalvos infuzinė dispersija, tiekama individualiai metalinėje kasetėje supakuotame infuziniame maišelyje. Viename infuziniame maišelyje yra maždaug 68 ml ląstelių dispersijos.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Prieš skiriant Yescarta svarbu perskaityti visą šios procedūros aprašymą.

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar skiriant šį vaistinį preparatą

Gydymo įstaigoje Yescarta reikia gabenti uždaroje, nuo sudužimo ir nuo pratekėjimo apsaugotose talpyklėse.

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Yescarta tvarkantys sveikatos priežiūros specialistai turi taikyti atitinkamas atsargumo priemones (mūvėti pirštines ir naudoti apsauginius akinius), kad išvengtų galimo infekcinių ligų perdavimo.

Darbinius paviršius ir medžiagas, kurios galimai lietsi su Yescarta, būtina nukenksminti laikantis vietinių reikalavimų dėl iš žmogaus gautų medžiagų atliekų tvarkymo.

Pasiruošimas prieš skyrimą

- Įsitikinkite, kad paciento tapatybė atitinka Yescarta kasetėje nurodytą paciento tapatybės informaciją.
- Jei informacija, nurodyta paciento duomenų etiketėje, neatitinka ketinamo gydyti paciento duomenų, Yescarta vaistinio preparato maišelio negalima išimti iš metalinės kasetės.
- Kai patvirtinsite paciento tapatybę, Yescarta vaistinio preparato maišelį išimkite iš metalinės kasetės.
- Patikrinkite, ar paciento informacija metalinės kasetės etiketėje sutampa su nurodytąja maišelio etiketėje.
- Prieš atšildydami vaistinio preparato maišelį, apžiūrėkite, ar nėra talpyklės vientisumo pažeidimų. Jei maišelis pažeistas, taikykite vietos gairėse numatytas procedūras dėl iš žmogaus gautų medžiagų atliekų tvarkymo (arba nedelsdami susisiekite su „Kite“).

Atšildymas

- Infuzijos maišelį įdėkite į kitą maišelį.
- Yescarta atšildykite maždaug 37 °C temperatūroje, arba naudodami vandens vonelę, arba taikydami sauso atšildymo metodą, kol infuzijos maišelyje nebebus matomo ledo. Maišelio turinį atsargiai išmaišykite, kad išsisklaidytų ląstelinės medžiagos gumulėliai. Jei liko matomų ląstelių gumulėlių, maišelio turinį atsargiai maišykite toliau. Atsargiai maišant ranka, smulkūs ląstelinės medžiagos gumulėliai turi išsisklaidyti. Prieš infuziją Yescarta draudžiama praplauti, centrifuguoti ir (arba) resuspenduoti naujoje terpėje. Atšildymas trunka maždaug 3–5 minutes.
- Atšildytas Yescarta išlieka stabilus kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C) ne ilgiau kaip 3 valandas.
- Visgi užbaigus atšildymą, Yescarta infuziją reikia pradėti per 30 minučių.

NENAUDOKITE leukocitus sulaikančio filtro.

Skyrimas

- Vaistinį preparatą specializuotame gydymo centre turi skirti gydytojas (-ai), turintis (-ys) piktybinių kraujo ligų gydymo patirties ir išmokytas (-i) pacientams, gydomiems Yescarta, skirti vaistinį preparatą ir kontroliuoti jų būklę.
- Pasirūpinkite, kad prieš infuziją ir sveikimo laikotarpiu turėtumėte bent 1 dozę tocilizumabo vienam pacientui ir skubios pagalbos priemones. Ligoninės privalo užsitikrinti galimybę 8 valandų laikotarpiu po kiekvienos ankstesnės dozės gauti papildomą tocilizumabo dozę. Išimtiniais atvejais, kai tocilizumabo nėra dėl stygiaus, kuris yra įtrauktas į Europos vaistų agentūros trūkstamų vaistinių preparatų sąrašą, įsitikinkite, kad vietoje turite tinkamas tocilizumabui alternatyvias priemones gydyti CIS.
- Paciento tapatybė privalo atitikti paciento tapatybės duomenis, nurodytus ant infuzinio maišelio.
- Yescarta skirtas tik autologiniam vartojimui.

- Yescarta reikia per 30 minučių sulašinti kaip intraveninę infuziją per intraveninį vamzdelį, kurio sudėtyje nėra latekso, be leukocitus sulaikančio filtro, veikiant sunkio jėgai ar naudojant peristaltinį siurbį.
- Atsargiai sujudinkite maišelį Yescarta infuzijos metu, kad nesusidarytų ląstelių sankaupos. Reikia sulašinti visą infuzinio maišelio turinį.
- Prieš infuziją vamzdelį reikia užpildyti steriliu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu (0,154 mmol natrio mililitre), o po infuzijos jį tokiu pačiu tirpalu praplaukite. Kai bus sulašintas visas Yescarta kiekis, infuzijos maišelį reikia atgalinio užpildymo būdu praplauti 10–30 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, kad pacientui būtų sulašinta kiek galima daugiau ląstelių.

Atsitiktinis sąlytis

Atsitiktinio sąlyčio atveju reikia laikytis vietinių reikalavimų dėl iš žmogaus gautų medžiagų tvarkymo. Darbo paviršiai ir medžiagos, kurie galėjo liestis su Yescarta, turi būti nukenksminti tinkama dezinfekcijos priemone.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis tvarkant vaistinio preparato atliekas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ir visas medžiagas, kurios lietsi su Yescarta (kietąsias ir skystąsias atliekas), reikia tvarkyti ir šalinti kaip galimai užkrečiamas atliekas laikantis vietinių reikalavimų dėl iš žmogaus gautų medžiagų atliekų tvarkymo.