

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yescarta 0,4 – 2×10^8 šūnu dispersija infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

2.1. Vispārējs apraksts

Yescarta (aksikabtagēna ciloleicels, *axicabtagene ciloleucel*) ir ģenētiski modificētas autologas uz šūnām balstītas zāles, kas satur T šūnas, kas transducētas *ex vivo*, izmantojot retrovirālu vektoru, kurš ekspresē anti-CD19 himērisku antigēna receptoru (CAR – *chimeric antigen receptor*), kas satur peļu anti-CD19 vienas ķēdes mainīgo fragmentu (ScFv – *single chain variable fragment*), kurš saistīts ar CD28 līdzstimulējošo domēnu un CD3-zeta signalizējošo domēnu.

2.2. Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Katram pacientam specifisks Yescarta infūzijas maiss satur aksikabtagēna ciloleicelu, autologas anti-D19 himēriska antigēna receptora ekspresijai ģenētiski modificētas T šūnas (CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas) no sērijas atkarīgā koncentrācijā. Zāles ir iepakotas vienā infūzijas maisā, kas satur šūnu dispersiju infūzijām, kura paredzēta mērķa devai 2×10^6 anti-CD19 CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas uz ķermeņa masas kg (diapazons 1×10^6 – 2×10^6 šūnas/kg), maksimums 2×10^8 anti-CD19 CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas, kas suspendētas kriokonservanta šķīdumā.

Katrs infūzijas maiss satur aptuveni 68 ml dispersijas infūzijām.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs Yescarta infūzijas maiss satur 300 mg nātrija un 3,4 ml dimetilsulfoksīda (DMSO). Yescarta var saturēt gentamicīna atliekas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Dispersija infūzijām.

Dzidra līdz necaurspīdīga, balta līdz sarkana dispersija.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Yescarta ir paredzēts, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar difūzu lielo B šūnu limfomu (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) un augstas pakāpes B šūnu limfomu (*high-grade B-cell lymphoma*, HGBL), kas recidivējusi 12 mēnešu laikā kopš pirmās izvēles ķīmijimūnterapijas pabeigšanas vai ir refraktāra pret to, ārstēšanai.

Yescarta ir paredzēts pieaugušo pacientu ar recidivējošu vai refraktāru (r/r) DLBCL un primārā videnes lielo B šūnu limfomu (*primary mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL) ārstēšanai pēc diviem vai vairākiem sistēmiskas terapijas kursiem.

Yescarta ir paredzēts pieaugušo pacientu ar r/r folikulāru limfomu (FL) ārstēšanai pēc trim vai vairākiem sistēmiskas terapijas kursiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Yescarta jāievada kvalificētā ārstniecības iestādē, un tas jādara ārstam, kuram ir pieredze hematoloģisku ļaundabīgo audzēju ārstēšanā un kas ir apmācīts Yescarta ievadīšanā un pacientu ārstēšanā. Pirms infūzijas jābūt pieejamai vismaz 1 tocilizumaba devai izmantošanai citokīnu atbrīvošanās sindroma (*cytokine release syndrome*, CRS) gadījumā un neatliekamās palīdzības aprīkojumam. Kvalificētajā ārstniecības iestādē jābūt pieejamai papildu tocilizumaba devai 8 stundu laikā pēc katras iepriekšējās devas ievadīšanas. Izņēmuma gadījumā, kad tocilizumabs nav pieejams saistībā ar tā trūkumu, kas reģistrēts Eiropas Zāļu aģentūras trūkstošo zāļu katalogā, pirms infūzijas ir jābūt pieejamiem piemērotiem alternatīviem līdzekļiem, ar ko aizstāt tocilizumabu CRS ārstēšanā.

Devas

Yescarta ir paredzēta tikai autologai lietošanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšana ietver vienu infūzijas devu, kas satur CAR pozitīvu dzīvotspējīgu T šūnu saturošu dispersiju infūzijām vienā infūzijas maisā. Mērķa deva ir 2×10^6 CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas uz kg ķermeņa masas (diapazonā $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ šūnas/kg), maksimāli 2×10^8 CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas pacientiem ar ķermeņa masu 100 kg un vairāk.

Yescarta pieejamība jāapstiprina pirms limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas shēmas uzsākšanas.

Pirms terapijas (limfocītu skaitu samazinoša ķīmijterapija)

- Limfocītu skaitu samazinoša ķīmijterapijas shēma ietver ciklofosfamīda 500 mg/m^2 ievadīšanu intravenozi un fludarabīna 30 mg/m^2 ievadīšanu intravenozi pirms Yescarta infūzijas. Ieteicamās dienas ir 5., 4. un 3. diena pirms Yescarta infūzijas.

Premedikācija

- Aptuveni 1 stundu pirms Yescarta infūzijas ieteicams lietot paracetamolu 500-1000 mg iekšķīgi un difenhidramīnu no 12,5 līdz 25 mg intravenozi vai iekšķīgi (vai līdzvērtīgas zāles).
- Sistēmisko kortikosteroīdu profilaktiska lietošana nav ieteicama, jo tā var traucēt Yescarta iedarbībai.

Kontrole

- Pēc infūzijas pacienti jākontrolē katru dienu pirmās 10 dienas, vai nav radušās CRS pazīmes, simptomi, neiroloģiska rakstura notikumi un citas toksicitātes. Ārstiem ieteicams apsvērt pacienta hospitalizāciju pirmo 10 dienu laikā pēc infūzijas vai pirmo CRS un/vai neiroloģisko notikumu pazīmju vai simptomu gadījumā.
- Par pacienta uzraudzību pēc pirmajām 10 dienām pēc infūzijas ir jālemj ārstam.
- Pacienti jāinformē, ka viņiem jāuzturas kvalificētās klīnikas tuvumā, vismaz 4 nedēļas pēc infūzijas.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV), B hepatīta vīrusa (HBV) un C hepatīta vīrusa (HCV) infekciju

Klīniskā pieredze par lietošanu pacientiem ar aktīvu HIV, HBV vai HCV infekciju ir ierobežota.

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem ≥ 65 gadu vecumā deva nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija

Yescarta drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Yescarta ir jāievada intravenozas infūzijas veidā.

Yescarta nedrīkst apstarot. Nedrīkst lietot leikocītu skaitu samazinošu filtru.

Pirms ievadīšanas ir jāpārlicinās, ka pacienta identitāte atbilst unikālajai pacienta informācijai uz Yescarta infūzijas maisa un kasetes.

Ievadīšana

- Leikocītu skaitu samazinošu filtru nedrīkst lietot.
- Pirms infūzijas un kontroles laikā jābūt pieejamam tocilizumabam un neatliekamās palīdzības aprīkojumam. Izņēmuma gadījumā, kad tocilizumabs nav pieejams saistībā ar tā trūkumu, kas reģistrēts Eiropas Zāļu aģentūras trūkstošo zāļu katalogā, pirms infūzijas ir jābūt pieejamiem piemērotiem alternatīviem līdzekļiem, ar ko aizstāt tocilizumabu CRS ārstēšanā.
- Yescarta ir paredzēts tikai autologai lietošanai, noteikti jāpārlicinās par pacienta identitātes atbilstību pacienta identifikatoriem uz Yescarta maisa.
- Kad sistēma ir uzpildīta, viss Yescarta maisa saturs jāievada 30 minūšu ilgas infūzijas laikā vai nu ar gravitātes, vai peristaltiskā sūkņa palīdzību.

Detalizētus ieteikumus par Yescarta sagatavošanu, ievadīšanu, nejaušu saskari ar to un likvidēšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai gentamicīnu (iespējamās niecīgas vielas atliekas).

Jāapsver limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas kontrindikācijas.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Jāievēro uz šūnām balstītu uzlabotas terapijas zāļu izsekojamības prasības. Lai nodrošinātu izsekojamību, zāļu nosaukums, sērijas numurs un ārstētā pacienta vārds un uzvārds jāglabā 30 gadus pēc zāļu termiņa beigām.

Autologā lietošana

Yescarta ir paredzēts tikai autologai lietošanai, un to nekādā gadījumā nedrīkst ievadīt citiem pacientiem. Pirms infūzijas jāpārbauda pacienta identitātes atbilstība pacienta identifikatoriem uz Yescarta infūzijas maisa un kasetes. Yescarta nedrīkst ievadīt, ja informācija uz pacienta unikālā infūzijas maisa un kasetes neatbilst pacienta identitātei.

Uzraudzība pēc infūzijas

Pēc infūzijas pacienti jākontrolē katru dienu pirmās 10 dienas, vai nav radušās CRS pazīmes un simptomi, neiroloģiski notikumi un citas toksicitātes. Ārstiem ieteicams apsvērt pacienta hospitalizāciju pirmo 10 dienu laikā pēc infūzijas vai pirmo CRS pazīmju/simptomu un/vai

neiroloģisko notikumu gadījumā. Pēc pirmajām 10 dienām pēc infūzijas pacients jākontrolē pēc ārsta ieskatiem.

Pacientiem jānorāda vismaz 4 nedēļas pēc infūzijas atrasties kvalificētas ārstniecības iestādes tuvumā un vērsties pēc neatliekamās medicīniskās palīdzības, ja rodas CRS pazīmes vai simptomi vai neiroloģiskas nevēlamas blakusparādības. Atbilstoši blakusparādības smagumam jāveic organisma stāvokļa galveno rādītāju un orgānu darbības kontrole.

Ārstēšanas atlikšanas iemesli

Sakarā ar risku, kas saistīts ar Yescarta terapiju, infūzija jāatliek, ja pacientam ir kāds no minētajiem stāvokļiem:

- neatrisinātas nopietnas nevēlamās blakusparādības (it īpaši plaušu, sirds blakusparādības vai hipotensija), ieskaitot pēc iepriekšējiem ķīmijterapijas kursiem;
- aktīva nekontrolēta infekcija;
- aktīva transplantāta atgrūšanas slimība (*graft-versus-host disease- GVHD*).

Seroloģiska testēšana

Pirms šūnu savākšanas Yescarta ražošanai jāveic HBV, HCV un HIV skrīnings (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Asins, orgānu, audu un šūnu ziedošana

Pacienti, kuri ārstēti ar Yescarta, nedrīkst kļūt par asins, orgānu, audu un šūnu donoriem to transplantācijai.

Blakusslimības

Pacientiem ar aktīvu CNS slimību vai nieru, aknu, plaušu vai sirds darbības traucējumiem ir lielāks tālāk aprakstīto nevēlamo blakusparādību rašanās risks un ir nepieciešama īpaša uzraudzība.

Primāra centrālās nervu sistēmas (CNS) limfoma

Pieredzes par Yescarta lietošanu pacientiem ar primāru CNS limfomu nav. Tādēļ Yescarta lietošanas ieguvumu/riska attiecība šajā populācijā nav pierādīta.

Citokīnu atbrīvošanās sindroms

Gandrīz visiem pacientiem novēroja noteiktas pakāpes CRS. Lietojot Yescarta, smagu CRS, tai skaitā dzīvībai bīstamas un letālas reakcijas, novēroja ļoti bieži, un to sākuma laiks bija no 1 līdz 12 dienām ZUMA-1 un ZUMA-7 un no 1 līdz 11 dienām ZUMA-5 (skatīt 4.8. apakšpunktu). CRS ārstēšana jāveic pēc ārsta ieskatiem, pamatojoties uz pacienta klīnisko ainu un ievērojot 1. tabulā sniegto CRS ārstēšanas algoritmu. Ar Yescarta lietošanu saistīta vidēji smaga vai smaga CRS ārstēšanai tika lietota interleikīna-6 (IL-6) receptoru inhibitoru saturoša terapija, piemēram, tocilizumabs.

Pirms Yescarta infūzijas uz vietas jāatrodas un jābūt lietošanai pieejamai vismaz 1 tocilizumaba devai katram pacientam. Ārstniecības iestādei jābūt pieejamai vienai papildu tocilizumaba devai 8 stundu laikā pēc katras iepriekšējās devas ievadīšanas. Izņēmuma gadījumā, kad tocilizumabs nav pieejams saistībā ar tā trūkumu, kas reģistrēts Eiropas Zāļu aģentūras trūkstošo zāļu katalogā, ārstēšanas centrā ir jābūt pieejamiem piemērotiem alternatīviem līdzekļiem, ar ko aizstāt tocilizumabu CRS ārstēšanā.

Pacienti pēc infūzijas kvalificētā klīnikā katru dienu vismaz 10 dienas jānovēro, vai nerodas CRS pazīmes un simptomi. Par pacienta novērošanu pēc pirmajām 10 infūzijas dienām ir jālemj ārstam.

Pacientiem jānorāda, ka viņiem ir jāuzturas kvalificētas veselības aprūpes iestādes tuvumā vismaz 4 nedēļas pēc infūzijas, un gadījumā, ja rodas CRS pazīmes un simptomi, nekavējoties jāvērsas pēc

medicīniskās palīdzības. Ārstēšanas algoritmi veidoti tā, lai mazinātu atsevišķu CRS simptomu izpausmes smagumu pacientiem, kas lieto Yescarta. Tie ietver tocilizumaba un kortikosteroīdu lietošanu vidēji smaga, smaga vai dzīvībai bīstama CRS gadījumā, kā norādīts kopsavilkumā 1. tabulā. Pacienti ar 2. vai augstākas pakāpes CRS (piemēram, hipotensija, nav atbildes reakcijas uz intravenozi ievadītiem šķīdumiem vai hipoksija, kuras gadījumā nepieciešama papildu oksigenācija) jākontrolē, izmantojot nepārtrauktu sirdsdarbības telemetriju un pulsa oksimetriju. Pacientiem ar smagu CRS jāapsver ehokardiogrāfija sirds funkcijas novērtēšanai. Smaga vai dzīvībai bīstama CRS gadījumā jāapsver uzturoša ārstēšana intensīvās terapijas nodaļā.

Yescarta nedrīkst ievadīt pacientiem ar aktīvām infekcijām vai iekaisuma slimībām, līdz tās nav izārstētas.

Ir zināms, ka CRS ir saistīts ar mērķorgānu (piemēram, aknu, nieru, sirds un plaušu) darbības traucējumiem. Turklāt CRS apstākļos var pasliktināties esošas šo orgānu patoloģijas. Pacientiem ar klīniski nozīmīgiem sirdsdarbības traucējumiem jānodrošina ārstēšana saskaņā ar neatliekamās aprūpes standartiem un jāapsver papildu pasākumi, piemēram, ehokardiogrāfija.

CRS diagnostikā jāizslēdz alternatīvi sistēmiskā iekaisuma atbildes reakcijas cēloņi, ieskaitot infekcijas. Febrilas neitropēnijas gadījumā jāapsver infekcijas iespējamība un jāārstē ar plaša spektra antibiotikām, šķīdumiem un citiem uzturošās aprūpes pasākumiem atbilstoši medicīniskajai indikācijai.

Pacientiem ar smagu vai nereaģējošu CRS jāapsver hemofagocītu limfohistiocitozes/makrofāgu aktivācijas sindroma (HLH/MAS) izvērtēšana.

Yescarta turpina izplatīties un saglabājas pēc tocilizumaba un kortikosteroīdu ievadīšanas. Lai ārstētu ar Yescarta lietošanu saistīto CRS, nav ieteicams ievadīt audzēja nekrozes faktora (*tumour necrosis factor-TNF*) antagonistus.

1. tabula. Norādījumi par CRS pakāpes noteikšanu un simptomu ārstēšanu

CRS pakāpe ^a	Tocilizumabs	Kortikosteroīdi
1. pakāpe Simptomiem (piemēram, drudzis, slikta dūša, nogurums, galvassāpes, mialģija, vājums) nepieciešama tikai simptomātiska ārstēšana	Ja pēc 24 stundām stāvoklis neuzlabojas, ārstēt atbilstoši 2. pakāpei.	Nav
2. pakāpe Simptomiem nepieciešama mērena iejaukšanās, kas nodrošina atbildes reakciju Skābekļa daudzums mazāks par 40% FiO ₂ vai hipotensija ar atbildes reakciju uz šķīdumiem vai mazu viena vazopresorā līdzekļa devu, vai 2. pakāpes orgānu toksicitāte ^b	Ievadīt tocilizumabu ^c 8 mg/kg intravenozi 1 stundu (nepārsniedz 800 mg). Pēc nepieciešamības atkārtoti ievadīt tocilizumabu ik pēc 8 stundām, ja nav atbildes reakcijas uz intravenozi ievadītiem šķīdumiem vai papildu skābekļa nodrošināšanu. Ierobežot līdz 3 devām 24 stundu laikā, kopā ne vairāk par 4 devām, ja nav CRS pazīmju un simptomu klīniskas uzlabošanās, vai, ja nav atbildes reakcijas uz otro vai turpmākām tocilizumaba devām, apsvērt alternatīvus pasākumus CRS ārstēšanai.	Ja 24 stundu laikā pēc tocilizumaba terapijas sākšanas stāvoklis neuzlabojas, ārstēt atbilstoši 3. pakāpei.
3. pakāpe Simptomiem nepieciešama agresīva iejaukšanās, kas nodrošina atbildes reakciju. Skābekļa daudzums lielāks vai	Atbilstoši 2. pakāpei	Ievadīt metilprednizolonu 1 mg/kg intravenozi divreiz dienā vai līdzvērtīgu deksametazona daudzumu (piemēram, 10 mg intravenozi ik pēc 6 stundām).

CRS pakāpe ^a	Tocilizumabs	Kortikosteroīdi
vienāds ar 40% FiO ₂ vai hipotensija, kuras gadījumā nepieciešama liela vai vairākas vazopresorā līdzekļa devas, vai 3. pakāpes orgānu toksicitāte, vai 4. pakāpes transaminīts		Turpināt kortikosteroīdu lietošanu, līdz simptomi atbilst 1. pakāpei vai zemākai pakāpei, un tad pakāpeniski samazināt devu. Ja stāvoklis neuzlabojas, ārstēt atbilstoši 4. pakāpei (tālāk).
4. pakāpe Dzīvībai bīstami simptomi. Nepieciešama mākslīgā ventilēšana vai nepārtraukta veno-venoza hemodialīze vai 4. pakāpes orgānu toksicitāte (izņemot transaminītu)	Atbilstoši 2. pakāpei	Intravenozi ievadīt metilprednizolonu 1000 mg dienā 3 dienas; stāvoklim uzlabojoties, ārstēt, kā aprakstīts iepriekš. Apsvērt citu imūnsupresantu izmantošanu, ja stāvoklis neuzlabojas vai pasliktinās.

N/A = nav pieejams vai neattiecas.

a. Lee et al 2014.

b. Informāciju par neiroloģisku nevēlamo blakusparādību ārstēšanu skatīt 2. tabulā.

c. Sīkāku informāciju skatīt tocilizumaba zāļu aprakstā.

Neiroloģiskas nevēlamās blakusparādības

Ar Yescarta ārstētiem pacientiem ļoti bieži novērotas smagas neiroloģiskas nevēlamās blakusparādības, kas pazīstamas arī kā imūnsistēmas efektoro šūnu izraisīts neirotoksicitātes sindroms (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) un kas var būt bīstamas dzīvībai vai letālas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ar tādiem CNS traucējumiem anamnēzē kā krampju lēkmes vai cerebrovaskulāra išēmija, var būt pakļauti augstākam riskam. Ar Yescarta ārstētiem pacientiem ziņots par letāliem vai smagiem smadzeņu tūskas gadījumiem. Pacienti jākontrolē, vai nerodas neiroloģisku nevēlamo blakusparādību simptomi un pazīmes (2. tabula). Pēc infūzijas pacienti jākontrolē katru dienu vismaz 10 dienas kvalificētā klīnikā, vai nerodas neiroloģiskās toksicitātes/ICANS pazīmes vai simptomi. Par pacienta novērošanu pēc pirmajām 10 dienām pēc infūzijas ir jālemj ārstam. Pacientiem jānorāda, ka viņiem ir jāuzturas kvalificētas veselības aprūpes iestādes tuvumā vismaz 4 nedēļas pēc infūzijas, un gadījumā, ja rodas neiroloģiskās toksicitātes/ICANS pazīmes un simptomi, nekavējoties jāvērsas pēc medicīniskās palīdzības. Atkarībā no blakusparādības smaguma jāveic organisma stāvokļa galveno rādītāju un orgānu darbības kontrole.

Pacienti ar 2. vai augstākas pakāpes neiroloģiskajām toksicitātēm/ICANS ir jākontrolē, izmantojot nepārtrauktu sirdsdarbības telemetriju un pulsa oksimetriju. Smagu vai dzīvībai bīstamu blakusparādību gadījumā jānodrošina uzturoša ārstēšana intensīvās terapijas nodaļā. 2. pakāpes vai augstākās pakāpes nevēlamo blakusparādību gadījumā jāapsver nesedatīvu pretkrampju zāļu izmantošana krampju profilaksei atbilstoši klīniskajām indikācijām. Ārstēšanas algoritmi izstrādāti tā, lai mazinātu neiroloģiskas nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri lieto Yescarta. Tie ietver tocilizumaba (ja vienlaicīgi ir CRS) un/vai kortikosteroīdu lietošanu vidēji smagu, smagu vai dzīvībai bīstamu neiroloģisku nevēlamu blakusparādību gadījumā, kā norādīts kopsavilkumā 2. tabulā.

2. tabula. Norādījumi par neiroloģisku nevēlamo blakusparādību/ICANS pakāpes noteikšanu un ārstēšanu

Pakāpes novērtējums	Ar vienlaicīgu CRS	Bez vienlaicīga CRS
2. pakāpe	Ievadīt tocilizumabu atbilstoši 1. tabulai 2. pakāpes CRS ārstēšanai. Ja 24 stundu laikā pēc tocilizumaba terapijas uzsākšanas stāvoklis neuzlabojas, ik pēc 6 stundām intravenozi ievadīt deksametazonu 10 mg, ja jau netiek lietoti citi kortikosteroīdi. Turpināt deksametazona lietošanu, līdz simptomi atbilst 1. vai zemākai pakāpei, un tad pakāpeniski samazināt devu.	Ik pēc 6 stundām intravenozi ievadīt deksametazonu 10 mg. Turpināt deksametazona lietošanu, līdz simptomi atbilst 1. vai zemākai pakāpei, un tad pakāpeniski samazināt devu.
	Apsvērt nesedatīvu pretkrampju zāļu (piemēram, levetiracetama) lietošanu krampju profilaksei	

Pakāpes novērtējums	Ar vienlaicīgu CRS	Bez vienlaicīga CRS
3. pakāpe	Ievadīt tocilizumabu atbilstoši 1. tabulai 2. pakāpes CRS ārstēšanai. Papildus intravenozi ievadīt deksametazonu 10 mg ar pirmo tocilizumaba devu un atkārtot devu ik pēc 6 stundām. Turpināt deksametazona lietošanu, līdz simptomi atbilst 1. vai zemākai pakāpei, un tad pakāpeniski samazināt devu.	Ik pēc 6 stundām intravenozi ievadīt deksametazonu 10 mg. Turpināt deksametazona lietošanu, līdz simptomi atbilst 1. pakāpei vai zemākai pakāpei, un tad pakāpeniski samazināt devu.
4. pakāpe	Ievadīt tocilizumabu atbilstoši 1. tabulai 2. pakāpes CRS ārstēšanai. Intravenozi ievadīt metilprednizolonu 1000 mg dienā ar pirmo tocilizumaba devu un turpināt ievadīt metilprednizolonu intravenozi 1000 mg dienā vēl 2 dienas; stāvoklim uzlabojoties, ārstēt, kā aprakstīts iepriekš. Ja stāvoklis neuzlabojas, apsvērt 1000 mg metilprednizolona lietošanu intravenozi 3 reizes dienā vai alternatīvu terapiju. ^a	Intravenozi ievadīt metilprednizolonu 1000 mg dienā 3 dienas; stāvoklim uzlabojoties, ārstēt, kā aprakstīts iepriekš. Ja stāvoklis neuzlabojas, apsvērt 1000 mg metilprednizolona lietošanu intravenozi 3 reizes dienā vai alternatīvu terapiju. ^a
Apsvērt nesedatīvu pretkrampju zāļu (piemēram, levetiracetama) lietošanu krampju profilaksei.		

a. Alternatīvā terapija ietver (bet ne tikai): anakinru, siltuksimabu, ruksolitīnibu, ciklofosfamīdu, IVIG un ATG.

Infekcijas un febrila neitropēnija

Lietojot Yescarta, ļoti bieži novēroja nopietnas infekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms Yescarta infūzijas, tās laikā un pēc tam pacienti jākontrolē, vai nerodas infekcijas pazīmes un simptomi, un atbilstoši jāārstē. Profilaktiski jānozīmē pretmikrobu līdzekļi atbilstoši iestādes standarta vadlīnijām.

Pēc Yescarta infūzijas pacientiem novērota febrila neitropēnija (skatīt 4.8. apakšpunktu), un tā var noritēt vienlaicīgi ar CRS. Febrilas neitropēnijas gadījumā jāapsver infekcijas iespējamība un tā jāārstē ar plaša spektra antibiotikām, šķīdumiem un citiem atbalstošas aprūpes pasākumiem atbilstoši medicīniskajai indikācijai.

HBV reaktivācija

Pacientiem, kurus ārstē ar zālēm, kas darbojas pret B šūnām, var rasties HBV reaktivācija, dažos gadījumos izraisot akūtu hepatītu, aknu mazspēju un nāvi. Pirms šūnu savākšanas Yescarta ražošanai ir jāveic HBV, HCV un HIV skrīnings.

Ilgstošas citopēnijas

Pacientiem pēc limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas un Yescarta infūzijas vairākas nedēļas var novērot citopēnijas. Ilgstošas 3. vai augstākas pakāpes citopēnijas, tai skaitā trombocitopēniju, neitropēniju, anēmiju, pēc Yescarta infūzijas novēroja ļoti bieži. Pēc Yescarta terapijas jākontrolē asins aina.

Hipogammaglobulinēmija

Ar Yescarta ārstētiem pacientiem var rasties B šūnu aplāzija, kas izraisa hipogammaglobulinēmiju. Ar Yescarta ārstētiem pacientiem ļoti bieži novēroja hipogammaglobulinēmiju. Pēc ārstēšanas ar Yescarta jākontrolē imūnglobulīna līmenis un jāveic piesardzības pasākumi pret infekciju, jānozīmē profilaktiski antibiotikas un imūnglobulīna aizstājterapija.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Saņemot Yescarta infūziju, iespējamas alerģiskas reakcijas. Nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas, ieskaitot anafilaksi, var izraisīt DMSO vai atlieku gentamicīns Yescarta sastāvā.

Sekundāri ļaundabīgi audzēji

Ar Yescarta ārstētiem pacientiem var attīstīties sekundāri ļaundabīgi audzēji. Sakarā ar sekundāru ļaundabīgu audzēju risku pacientu novērošana jāveic visa mūža garumā. Sekundāra ļaundabīga audzēja gadījumā jāsaņem norādījumus par pacienta paraugu paņemšanu testēšanai.

Audzēja sabrukšanas sindroms (ASS)

Dažkārt novērots ASS, kas var būt smags. Lai samazinātu ASS risku, pacientiem ar paaugstinātu urīnskābes līmeni vai lielu audzēja slodzi, pirms Yescarta infūzijas jāsaņem allopurinols vai alternatīva profilakse. Jākontrolē ASS pazīmes un simptomi un nepieciešamības gadījumā jāārstē saskaņā ar standarta vadlīnijām.

CD19 negatīva slimība

Pieredze par Yescarta lietošanu pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši pret CD19 vērstu terapiju, ir ierobežota. Yescarta nav ieteicams, ja pacientam pēc iepriekšējas anti-CD19 terapijas ir CD19 negatīvas slimības recidīvs.

Dati par CD19 negatīviem pacientiem, kuri saņēmuši ārstēšanu ar Yescarta, ir ierobežoti, un ir iespējams, ka CD19 negatīviem pacientiem ieguvums var būt mazāks nekā CD19 pozitīviem pacientiem. Pacientiem ar CD19 negatīvu stāvokli, kas noteikts ar imūnhistoķīmiju, var joprojām būt CD19 ekspresija, un ir pierādīts ieguvums no ārstēšanas ar Yescarta. Ir jāapsver iespējamie riski un ieguvumi CD19 negatīviem pacientiem no ārstēšanas ar Yescarta.

Ilgtermiņa novērošana

Pacientiem jāreģistrējas reģistrā, un reģistrā viņi tiks novēroti, lai labāk izprastu Yescarta drošumu un efektivitāti ilgtermiņā.

Palīgvielas (nātrijs)

Šīs zāles satur 300 mg nātrija vienā infūzijas maisā, kas ir līdzvērtīgi 15% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi ar Yescarta nav veikti.

Dzīvās vakcīnas

Imunizācijas ar dzīvām vakcīnām drošums Yescarta terapijas laikā vai pēc tās nav pētīts. Piesardzības nolūkos vakcinācija ar dzīvo vīrusu vakcīnām nav ieteicama vismaz 6 nedēļas pirms limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas uzsākšanas, Yescarta terapijas laikā un līdz imūnās sistēmas funkcijas atjaunošanās pēc Yescarta terapijas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Pirms Yescarta terapijas uzsākšanas jāpārbauda, vai sievietēm reproduktīvā vecumā nav grūtniecības.

Informāciju par efektīvas kontracepcijas nepieciešamību pacientiem, kuri saņem limfocītu skaitu samazinošu ķīmijterapiju, skatīt limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas zāļu aprakstā.

Dati par iedarbību nav pietiekoši, lai sniegtu ieteikumus par kontracepcijas ilgumu pēc Yescarta terapijas.

Grūtniecība

Dati par Yescarta lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Yescarta reproduktīvās un attīstības toksicitātes pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu, vai zāles var kaitēt auglim, lietojot grūtniecības laikā, nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nav zināms, vai Yescarta var tikt pārnesta auglim. Pamatojoties uz darbības mehānismu, ja transducētās šūnas šķērso placentu, var rasties toksicitāte auglim, ieskaitot B šūnu limfocitopēniju. Tāpēc Yescarta nav ieteicams lietot sievietēm grūtniecības laikā vai sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus. Grūtnieces jāinformē par iespējamajiem riskiem auglim. Grūtniecības iespēja pēc Yescarta terapijas jāapspriež ar ārstējošo ārstu.

Jaundzimušajiem, kuri dzimuši ar Yescarta ārstētām mātēm, jāapsver imūnglobulīna līmeņa un B šūnu noteikšana.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Yescarta izdalās mātes pienā vai tiek pārnesta ar krūti barotam bērnam. Sievietes, kuras baro bērnu ar krūti, ir jāinformē par iespējamo risku ar krūti barotajam bērnam.

Fertilitāte

Klīniskie dati par Yescarta ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Ietekme uz tēviņu un mātišu fertilitāti pētījumos ar dzīvniekiem nav vērtēta.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Yescarta būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ņemot vērā neiroloģisko traucējumu, tajā skaitā izmainīta psihiskā stāvokļa vai krampju rašanās iespējamību, pacientiem jāatturas no transportlīdzekļu vadīšanas vai smagu vai potenciāli bīstamu mehānismu apkalpošanas vismaz 8 nedēļas pēc infūzijas vai kamēr neiroloģiskas nevēlamās blakusparādības nav pilnībā izzudušas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Šajā apakšpunktā aprakstītie drošuma dati ir no kopumā 397 pieaugušiem pacientiem, kuri ārstēti ar Yescarta trīs pivotālos daudzcentru klīniskajos pētījumos (ZUMA-1, ZUMA-5 un ZUMA-7), un pēcreģistrācijas pieredzes. Nevēlamās blakusparādības ir tie nevēlamie notikumi pivotālajos klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē, kas ir medicīniski izvērtēti kā ticami saistīti ar aksikabtagēna ciloleicelu.

Recidējošas vai refraktāras DLBCL, PMBCL un DLBCL, kas rodas no folikulāras limfomas pēc diviem vai vairākiem sistēmiskās terapijas kursiem

Drošuma dati no pētījuma ZUMA-1 atspoguļo Yescarta iedarbību 1./2. fāzes pētījumā, kurā 108 pacienti saņēma ārstēšanu ar CAR pozitīvām T šūnām ieteiktajā devā, kas bija noteikta pēc ķermeņa masas. Aprakstītie dati ir no 54 mēnešu novērošanas perioda analīzes, kurā faktiskā novērošanas perioda mediāna bija 23,5 mēneši (diapazons: no 0,3 līdz 68,2 mēnešiem).

Nozīmīgākas un biežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības bija CRS (93%), encefalopātija (60%) un infekcijas (40%).

Nopietnas nevēlamas blakusparādības radās 51% pacientu. Visbiežāk sastopamās ($\geq 5\%$) nevēlamās blakusparādības ietvēra encefalopātiju (22%), neprecizētu patogēnu infekcijas (15%), bakteriālu infekciju (6%), vīrusu infekciju (6%), febrilo neitropēniju (5%) un drudzi (5%).

Visbiežāk sastopamās ($\geq 5\%$) 3. vai augstākas pakāpes nehematoloģiskās nevēlamās blakusparādības ietvēra encefalopātiju (31%), neprecizētu patogēnu infekcijas (19%), CRS (11%), bakteriālu infekciju (9%), delīriju (6%), hipertensiju (6%), hipotensiju (6%), paaugstinātu transamināžu līmeni (6%) un vīrusu infekciju (6%). Visbiežākās 3. un augstākas pakāpes nevēlamās hematoloģiskās blakusparādības ietvēra limfopēniju (99%), leukopēniju (96%), neitropēniju (94%), anēmiju (65%) un trombocitopēniju (56%).

DLBCL un HGBL, kas recidivēja 12 mēnešu laikā kopš pirmās izvēles ķīmijterapijas pabeigšanas vai ir refraktāra pret to.

Pētījuma ZUMA-7 drošuma dati atspoguļo Yescarta iedarbību 3. fāzes pētījumā, kurā 170 pacienti saņēma ārstēšanu ar CAR pozitīvām T šūnām ieteiktajā devā, kas bija noteikta pēc ķermeņa masas. Aprakstītie dati ir no analīzes, kurā faktiskā novērošanas perioda mediāna bija 23,2 mēneši (diapazons: no 1,5 līdz 41,3 mēnešiem).

Visnozīmīgākās un biežākās nevēlamās blakusparādības bija CRS (92%), encefalopātija (49%) un infekcijas (45%).

Nopietnas nevēlamās blakusparādības radās 54% pacientu. Visbiežākās ($\geq 5\%$) nopietnās nevēlamās blakusparādības ietvēra CRS (17%), encefalopātiju (16%), neprecizētu patogēnu infekcijas (8%), drudzi (6%) un vīrusu infekciju (5%).

Visbiežākās ($\geq 5\%$) 3. un augstākas pakāpes nevēlamās nehematoloģiskās blakusparādības ietvēra encefalopātiju (19%), neprecizētu patogēnu infekcijas (8%), CRS (6%) un bakteriālu infekciju (5%). Visbiežākās 3. un augstākas pakāpes nevēlamās hematoloģiskās blakusparādības ietvēra limfopēniju (99%), leukopēniju (95%), neitropēniju (94%), anēmiju (41%) un trombocitopēniju (26%).

Folikulāra limfoma pēc trīs vai vairāk sistēmiskas terapijas kursiem

Pētījuma ZUMA-5 drošuma dati atspoguļo Yescarta iedarbību 2. fāzes pētījumā, kurā 119 pacienti ar recidivējošu/refraktāru FL saņēma ārstēšanu ar CAR pozitīvām T šūnām ieteiktajā devā, kas bija noteikta pēc ķermeņa masas. Tie ir 24 mēnešu novērošanas perioda analīzes dati, un novērošanas perioda mediāna bija 25,9 mēneši (diapazons: no 0,3 līdz 44,3 mēnešiem).

Nozīmīgākās un biežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības bija CRS (77%), infekcijas (59%) un encefalopātija (47%).

Nopietnas nevēlamas blakusparādības radās 45% pacientu. Visbiežāk sastopamās ($\geq 5\%$) nevēlamās blakusparādības ietvēra encefalopātiju (16%), neprecizētu patogēnu infekcijas (12%), CRS (12%) un bakteriālu infekciju (5%).

Visbiežāk sastopamās ($\geq 5\%$) 3. vai augstākas pakāpes nevēlamās nehematoloģiskās blakusparādības ietvēra encefalopātiju (14%), neprecizētu patogēnu infekcijas (11%), CRS (6%) un bakteriālu infekciju (5%). Visbiežākās 3. un augstākas pakāpes nevēlamās hematoloģiskās blakusparādības ietvēra limfopēniju (99%), leukopēniju (94%), neitropēniju (92%), trombocitopēniju (34%) un anēmiju (33%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Šajā sadaļā aprakstītās nevēlamās blakusparādības tika konstatētas pacientiem, kuri saņēma Yescarta ZUMA-1 (n = 108), ZUMA-5 (n = 119) un ZUMA-7 (n=170), un kuras norādītas pēcreģistrācijas ziņojumos. Blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK) un sastopamības biežumam. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

3. tabula. Ar Yescarta saistītās nevēlamās blakusparādības*

Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas		
	Ļoti bieži	Neprecizētu patogēnu infekcijas Vīrusu infekcija Bakteriāla infekcija
	Bieži	Sēnīšu infekcija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
	Ļoti bieži	Febrila neitropēnija [#] Neitropēnija [#] Limfopēnija [#] Leikopēnija Anēmija [#] Trombocitopēnija [#]
	Bieži	Koagulopātija ^a
Imūnās sistēmas traucējumi		
	Ļoti bieži	Citokīnu atbrīvošanās sindroms Pazemināts imūnglobulīnu līmenis ^b
	Bieži	Paaugstināta jutība
	Retāk	Hemofagocītiska limfohistiocitozē ^{**}
Vielmaiņas un uztures traucējumi		
	Ļoti bieži	Hiponatriēmija [#] Hipofosfatēmija [#] Hiperurikēmija ^{****} Hiperglikēmija [#] Samazināta ēstgriba ^c
	Bieži	Hipokalēmija [#] Hipokalcēmija [#] Hipoalbuminēmija [#] Dehidratācija ^d Ķermeņa masas samazināšanās
Psihiskie traucējumi		
	Ļoti bieži	Delīrijs ^e Bezmiegs
	Bieži	Trauksme Afektīvi traucējumi ^f

Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Nervu sistēmas traucējumi		
	Ļoti bieži	Encefalopātija ^g Trīce ^h Galvassāpes ⁱ Reibonis ^j
	Bieži	Ataksija ^k Krampju lēkmes, tostarp epileptisks stāvoklis (<i>status epilepticus</i>) Hemiparēze Sejas nerva paralīze ^l Perifēra neiropātija ^m Mioklonuss
	Retāk	Kvadriplēģija Muguras smadzeņu tūska Mielīts Diskalkūlija
Sirds funkcijas traucējumi		
	Ļoti bieži	Tahikardija ⁿ Aritmija ^o
	Bieži	Sirds darbības apstāšanās Sirds mazspēja ^p
Asinsvadu sistēmas traucējumi		
	Ļoti bieži	Hipotensija ^q Hipertensija
	Bieži	Tromboze ^r
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības		
	Ļoti bieži	Klepus ^s
	Bieži	Elpošanas mazspēja ^t Hipoksija ^u Izsvīdums pleirā Plaušu tūska Dispnoja ^v Deguna gļotādas iekaisums ^w
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		
	Ļoti bieži	Vemšana Caureja ^x Aizcietējums Sāpes vēderā ^y Slikta dūša
	Bieži	Disfāģija ^{****} Sausa mute ^z
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		
	Ļoti bieži	Paaugstināts transamināžu līmenis ^{aa}
	Bieži	Hiperbilirubinēmija ^{bb}
Ādas un zemādas audu bojājumi		
	Ļoti bieži	Izsitumi ^{cc}
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
	Ļoti bieži	Motorā disfunkcija ^{dd} Skeleta-muskuļu sāpes ^{ee}
	Retāk	Rabdomiolīze
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		
	Bieži	Nieru darbības traucējumi ^{ff}
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā		
	Ļoti bieži	Drudzis ^{gg} Tūska ^{hh} Nogurums ⁱⁱ Drebuļi
	Bieži	Sāpes

Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
	Retāk	Vairāku orgānu disfunkcijas sindroms
Acu bojājumi	Bieži	Redzes traucējumi ^{jj}

* Zāļu nevēlamās blakusparādības tika konstatētas, apkopojot datus par 397 pieaugušiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar Yescarta pētījumos ZUMA-1, ZUMA-5 un ZUMA-7 un no pēcreģistrācijas pieredzes.

** Par hemofagocītisko limfohistiocitozi ziņoja CRS apstākļos.

*** Hiperurikēmija tika identificēta, apkopojot analīzes par 227 pieaugušiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar Yescarta pētījumos ZUMA-1 un ZUMA-5.

****Par disfāģiju ziņots neiroloģiskās toksicitātes un encefalopātijas kontekstā.

Biežumu noteica pēc 3. vai augstākas pakāpes laboratorijas rādītāja.

- a. Koagulopātija ietver šādus terminus: koagulopātija, samazināts fibrinogēna līmenis asinīs, paaugstināts fibrinogēna līmenis asinīs, diseminēta intravaskulāra koagulācija, hipofibrinogēmija, paaugstināta starptautiskā normalizētā attiecība, pazemināts protrombīna līmenis, pagarināts protrombīna laiks
- b. Pazemināts imūnglobulīnu līmenis ietver šādus terminus: pazemināts imūnglobulīns G asinīs, hipogammaglobulinēmija
- c. Samazināta ēstgriba ietver šādus terminus: samazināta ēstgriba, hipofāģija
- d. Dehidratācija ietver šādus terminus: dehidratācija, hipovolēmija
- e. Delīrijs ietver šādus terminus: delīrijs, satraukums, murgi, dezorientācija, halucinācijas, nemiers
- f. Afektīvi traucējumi ietver šādus terminus: impulsīva uzvedība, mainīgs garastāvoklis, depresija, panikas lēkme
- g. Encefalopātija ietver šādus terminus: encefalopātija, agrāfija, izmainīts apziņas stāvoklis, amnēzija, afāzija, afonija, apraksija, kognitīvi traucējumi, apjukuma stāvoklis, nomākts apziņas līmenis, uzmanības traucējumi, dizartrijs, disgrāfija, diskinezija, dispraksija, hipersomnija, neirotoksicitātes sindroms, kas saistīts ar imūno efektoru šūnām, letarģija, leikoencefalopātija, bezsamaņa, atmiņas traucējumi, garīgo spēju pavājināšanās, garīgā stāvokļa pārmaiņas, metabolā encefalopātija, neirotoksicitāte, lēna runa, miegainība, runas traucējumi, stupors, toksiska encefalopātija
- h. Trīce ietver šādus terminus: trīce, galvas svārstīšanās
- i. Galvassāpes ietver šādus terminus: galvassāpes, diskomforts galvā, saspringuma galvassāpes
- j. Reibonis ietver šādus terminus: reibonis, posturāls reibonis, presinkope, sinkope, vertigo
- k. Ataksija ietver šādus terminus: ataksija, līdzsvara traucējumi, gaitas traucējumi
- l. Sejas nerva paralīze ietver šādus terminus: sejas nerva paralīze, faciālā parēze
- m. Perifēra neiropātija ietver šādus terminus: perifēra neiropātija, alodīnija, cervikāla radikulopātija, hiperestēzija, hipestēzija, lumbāla radikulopātija, parestēzija, perifēra sensoriska neiropātija, peroneālā nerva paralīze
- n. Tahikardija ietver šādus terminus: tahikardija, posturālas ortostatiskas tahikardijas sindroms, sinusa tahikardija
- o. Aritmija ietver šādus terminus: aritmija, priekškambaru mirdzēšana, priekškambaru plandīšanās, atriiventrikulāra blokāde, bradikardija, kūlīša labā zara blokāde, QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā, ekstrasistolē, paātrināta sirds darbība, neregulāra sirds darbība, sinusa bradikardija, supraventrikulāras ekstrasistolē, supraventrikulāra tahikardija, ventrikulāra aritmija, ventrikulāras ekstrasistolē, ventrikulāra tahikardija
- p. Sirds mazspēja ietver šādus terminus: sirds mazspēja, akūta kreisā kambara mazspēja, samazināta izviedes frakcija, stresa kardiomiopātija
- q. Hipotensija ietver šādus terminus: hipotensija, kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms, diastoliska hipotensija, hipoperfūzija, ortostatiska hipotensija
- r. Tromboze ietver šādus terminus: tromboze, aksilārās vēnas tromboze, brahiocefālās vēnas tromboze, dziļo vēnu tromboze, ierīces oklūzija, embolija, jugulārās vēnas tromboze, perifēriskā embolija, perifēriskā išēmija, plaušu embolija, liesas vēnas tromboze, tromboze ierīcē
- s. Klepus ietver šādus terminus: klepus, produktīvs klepus, augšējo elpceļu klepus sindroms
- t. Elpošanas mazspēja ietver šādus terminus: elpošanas mazspēja, akūta elpošanas mazspēja
- u. Hipoksija ietver šādus terminus: hipoksija, pazemināts skābekļa piesātinājums
- v. Dispnoja ietver šādus terminus: dispnoja, slodzes dispnoja
- w. Deguna iekaisums ietver šādus terminus: alerģisks rinīts, rinoreja
- x. Caureja ietver šādus terminus: caureja, kolīts, enterīts
- y. Vēdera sāpes ietver šādus terminus: vēdera sāpes, diskomforts vēderā, sāpes vēdera apakšējā daļā, sāpes vēdera augšdaļā, vēdera jutīgums, dispepsija, diskomforts pakrūtē
- z. Sausa mute ietver šādus terminus: sausa mute, sausas lūpas
- aa. Paaugstināts transamināžu līmenis ietver šādus terminus: paaugstināts transamināžu līmenis, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aknu enzīmu līmenis, hipertransaminasēmija
- bb. Hiperbilirubinēmija ietver šādus terminus: hiperbilirubinēmija, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs
- cc. Izsitumi ietver šādus terminus: izsitumi, izsitumi lietošanas vietā, dermatīts, alerģisks dermatīts, bullozs dermatīts, eritēma, nieze, eritematozi izsitumi, makulāri izsitumi, makulopapulāri izsitumi, niezoši izsitumi, pustulozi izsitumi, nātrene
- dd. Motorā disfunkcija ietver šādus terminus: motora disfunkcija, neapzinātas muskuļu kontrakcijas, muskuļu rigiditāte, muskuļu spazmas, muskuļu spasticitāte, muskuļu sastiepums, muskuļu sasprindzinājums, muskuļu raustīšanās, muskuļu vājums
- ee. Skeleta-muskuļu sāpes ietver šādus terminus: skeleta-muskuļu sāpes, artralģija, artrīts, muguras sāpes, kaulu sāpes, sāpes sānos, sāpes cirksnī, skeleta-muskuļu sāpes krūškurvī, mialģija, sāpes kaklā, osteoartrīts, sāpes ekstremitātē
- ff. Nieru darbības traucējumi ietver šādus terminus: akūts nieru bojājums, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, nieru mazspēja
- gg. Drudzis ietver šādus terminus: hipertermija, pīreksija

- hh. Tūska ietver šādus terminus: tūska, sejas tūska, ģeneralizēta tūska, lokalizēta tūska, dzimumorgānu tūska, perifēriska tūska, perifērisks pietūkums, pietūkums
- ii. Nogurums ietver šādus terminus: nogurums, astēnija, samazināta aktivitāte, savārgums
- jj. Redzes traucējumi ietver šādus terminus: redzes traucējumi, hemianopsija, neskaidra redze, samazināts redzes asums

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Citokīnu atbrīvošanās sindroms

Pētījumā ZUMA-1 un ZUMA-7 CRS radās 92% pacientu. Astoņiem procentiem (8%) pacientu CRS bija 3. vai augstākas pakāpes (smags, dzīvībai bīstams un letāls). Laika mediāna līdz sākumam bija 3 dienas (diapazons: no 1 līdz 12 dienām), un ilguma mediāna bija 7 dienas (diapazons: no 2 līdz 58 dienām). Deviņdesmit deviņiem procentiem (99%) pacientu novēroja atveseļošanos no CRS. Pacienti, kuri tika ārstēti ar standarta aprūpes terapiju (*standard of care therapy*, SOCT) pētījumā ZUMA-7, neziņoja par CRS rašanos.

Pētījumā ZUMA-5 CRS radās 77% pacientu. Sešiem procentiem (6%) pacientu CRS bija 3. vai augstākas pakāpes (smags, dzīvībai bīstams un letāls). Laika mediāna līdz sākumam bija 4 dienas (diapazons: no 1 līdz 11 dienām), ilguma mediāna bija 6 dienas (diapazons: no 1 līdz 27 dienām). Deviņdesmit deviņi procenti (99%) pacientu novēroja atveseļošanos no CRS.

Visbiežāk sastopamās ar CRS iespējami saistītās nevēlamās blakusparādības ($\geq 20\%$) bija pireksija (89%), hipotensija (50%), tahikardija (47%), drebuļi (30%) un hipoksija (24%). Nopietnas nevēlamās blakusparādības, kas var būt saistītas ar CRS, ietvēra drudzi (12%), hipotensiju (5%), hipoksiju (3%), aritmiju (3%), sirds mazspēju (2%), nogurumu (2%), galvassāpes (2%), tahikardiju (2%), sirdsdarbības apstāšanos (1%), dispnoju (1%) un tahipnoju (1%). Norādījumus par novērošanu un ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

Neiroloģiskas nevēlamās blakusparādības

Pētījumos ZUMA-1 un ZUMA-7 neiroloģiskas nevēlamās blakusparādības bija 63% pacientu. Divdesmit pieciem procentiem (25%) pacientu nevēlamās blakusparādības bija 3. vai augstākas pakāpes (smagas vai dzīvībai bīstamas). Neiroloģiska toksicitāte tika novērota pirmajās 7 infūzijas dienās 75% pacientu. Laika mediāna līdz sākumam bija 6 dienas (diapazons no 1 līdz 133 dienām). Ilguma mediāna bija 10 dienas, un simptomu izzušana tika novērota 3 nedēļu laikā 66% pacientu pēc infūzijas.

Pētījumā ZUMA-5 neiroloģiskās nevēlamās blakusparādības radās 57% pacientu. Sešpadsmit procentiem (16%) pacientu nevēlamās blakusparādības bija 3. vai augstākas pakāpes (smagas vai dzīvībai bīstamas). Neiroloģiska rakstura toksicitāte pirmajās 7 dienās pēc infūzijas izpaudās 65% pacientu. Laika mediāna līdz sākumam bija 7 dienas (diapazons: no 1 līdz 177 dienām). Ilguma mediāna bija 14 dienas, un blakusparādības 3 nedēļu laikā pēc infūzijas izzuda 60% pacientu.

Visbiežāk sastopamās ($\geq 5\%$) neiroloģiskās nevēlamās blakusparādības bija encefalopātija (51%), trīce (28%) un delīrijs (14%). Pacienti ziņoja arī par nopietnām neiroloģiskām nevēlamām blakusparādībām, tai skaitā encefalopātiju (18%), trīci (2%), delīriju (2%), hemiparēzi (1%) un krampju lēkmēm (1%). Pētījumā ZUMA-7 par encefalopātiju un trīci ziņots 49% un 25% ar Yescarta ārstēto pacientu, salīdzinot ar attiecīgi 8% un 1% ar SOCT ārstētiem pacientiem.

Klīniskajos pētījumos retāk ir ziņots par citām neiroloģiskām nevēlamām blakusparādībām, tostarp disfāģiju (3%), mielītu (0,2%) un kvadriplēģiju (0,2%).

Norādījumus par novērošanu un ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

Febrila neitropēnija un infekcijas

Pēc Yescarta infūzijas 10% pacientu tika novērota febrila neitropēnija. Infekcijas bija 48% pacientu. 3. vai augstākas pakāpes (smagas, dzīvībai bīstamas vai letālas) infekcijas novēroja 19% pacientu. 3. vai augstākas pakāpes neprecizētu patogēnu infekcijas, bakteriālas un vīrusu infekcijas novēroja attiecīgi 12%, 6% un 5% pacientu. Visbiežāk sastopamās neprecizētu patogēnu infekciju vietas bija elpceļos. Pētījumā ZUMA-7 par febrilu neitropēniju un vīrusu infekciju tika ziņots 2% un 16%

pacientu, kuri tika ārstēti ar Yescarta, salīdzinot ar attiecīgi 27% un 5% ar SOCT ārstētiem pacientiem. Norādījumus par novērošanu un ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

Ilgstošas citopēnijas

3. vai augstākas pakāpes neitropēnija (tostarp febrila neitropēnija), anēmija un trombocitopēnija bija attiecīgi 68%, 31% un 23% pacientu. Ilgstoša (pastāvēja vēl 30. dienā vai sākās 30. dienā vai vēlāk) 3. vai augstākas pakāpes neitropēnija, trombocitopēnija un anēmija bija attiecīgi 26%, 12% un 6% pacientu. ZUMA-1 24 mēnešu nevērošanas analīzes laikā 3. vai augstākas pakāpes neitropēnija, trombocitopēnija un anēmija, kas pastāvēja pēc 93. dienas, novēroja attiecīgi 11%, 7% un 3% pacientu. Pētījumā ZUMA-7 par 3. vai augstākas pakāpes neitropēniju un trombocitopēniju ziņots 94% un 26% ar Yescarta ārstēto pacientu, salīdzinot ar attiecīgi 51% un 63% ar SOCT ārstētiem pacientiem. Norādījumus par ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

Hipogammaglobulinēmija

Par hipogammaglobulinēmiju ziņoja 15% pacientu, kuri tika ārstēti ar Yescarta. Kumulatīvi 36 (33%) no 108 pacientiem ZUMA-1 saņēma intravenozu imūnglobulīna terapiju līdz 54 mēnešu analīzes brīdim, 28 (16%) no 170 pacientiem ZUMA-7 saņēma intravenozu imūnglobulīna terapiju līdz 23,2 mēnešu analīzes brīdim un 33 (28%) no 119 ZUMA-5 pētāmajām personām saņēma intravenozu imūnglobulīna terapiju 24 mēnešu novērošanas analīzes laikā. Pētījumā ZUMA-7 par imūnglobulīnu samazināšanos tika ziņots 11% pacientu, kuri tika ārstēti ar Yescarta, salīdzinot ar 1% pacientu, kuri tika ārstēti ar SOCT. Norādījumus par ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

Imūngenitāte

Yescarta imūngenitāte ir novērtēta, izmantojot enzīmu imūnsorbcijas testu (*enzyme-linked immunosorbent assay*- ELISA), lai noteiktu saistošās antivielas pret FMC63, anti-CD19 CAR izcelsmes antivielu. ELISA skrīninga testā vienpadsmit no 278 pacientiem (4%) pirms Yescarta terapijas pētījumos ZUMA-1 un ZUMA-7 bija pozitīvs testa rezultāts uz FMC63 antivielām un 1 pacientam (1%), kuram pētījumā ZUMA-7 pirms ārstēšanas uzsākšanas bija negatīvs testa rezultāts, pēc ārstēšanās bija pozitīvs tests. Apstiprinošajā šūnu testā, kurš balstījās uz pareizi strukturētas un ekspresētas CAR ekstracelulārās daļas (ScFv, eņģe un saitīte), apliecināja, ka visi pacienti, kuri bija ārstēti ar Yescarta un kuriem bija pozitīvs rezultāts ELISA skrīninga testā, bija negatīvas antivielas visos testēšanas laika punktos. Nebija pierādījumu, ka Yescarta sākotnējās izplatības un saglabāšanās kinētika un Yescarta drošums un efektivitāte šiem pacientiem būtu izmainīta. ZUMA-5 13 no 116 (11%) pacientiem pirms Yescarta terapijas konstatēja antivielas ELISA skrīninga testā, bet 2 pētāmajām personām, kurām pirms ārstēšanas bija negatīvs testa rezultāts, antivielas konstatēja pēc terapijas. Veicot apstiprinošo šūnu testu, visiem pacientiem, kuri saņēma Yescarta terapiju un kuriem bija pozitīvs ELISA testa rezultāts, tests neuzrādīja antivielas pirms ārstēšanas, tās laikā un pēc tās.

Īpaša pacientu grupa

Pieredze par Yescarta lietošanu pacientiem vecumā ≥ 75 gadiem ir ierobežota. Kopumā Yescarta lietošanas drošums un efektivitāte bija līdzīgi pacientiem vecumā ≥ 65 gadiem un pacientiem vecumā < 65 gadiem. Rezultāti neatšķīrās pacientiem ar Austrumu sadarbības onkoloģijas grupu (*Eastern Cooperative Oncology Group*- ECOG) statusu 0 un 1 un pēc dzimuma.

Pēcregistrācijas pieredze

Pēcregistrācijas periodā ziņots par tādām nevēlamām reakcijām kā epileptisks stāvoklis (*status epilepticus*, 0,3%), muguras smadzeņu tūska un ICANS.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.**

4.9. Pārdozēšana

Datu par Yescarta pārdozēšanas pazīmēm nav.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XX70.

Darbības mehānisms

Yescarta, ar inženierijas metodēm izstrādāts autologs T šūnu imūnterapijas produkts, saistās ar CD19 ekspresējošām vēža šūnām un parastām B šūnām. Pēc anti-CD19 CAR T šūnu saistīšanās ar CD19 ekspresējošām mērķa šūnām, CD28 un CD3-zeta līdzstimulējošie domēni aktivē lejupejošo signālu kaskādi, kas izraisa T šūnu aktivāciju, proliferāciju, efektoru funkciju iegūšanu un iekaisumu izraisošu citokīnu un hemokīnu sekrēciju. Šo notikumu secība izraisa CD19 ekspresējošo mērķa šūnu apoptozi un nekrozi.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc Yescarta infūzijas farmakodinamiskā atbildes reakcija tika vērtēta, nosakot pārejošo citokīnu, hemokīnu un citu molekulu palielināšanos asinīs 4 nedēļu intervālā. Tika analizēts tādu citokīnu un hemokīnu kā IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ un IL2R α līmenis. Maksimālo paaugstināšanos novēroja pirmo 14 dienu laikā pēc infūzijas, bet 28 dienu laikā līmenis atgriezās sākumstāvokļa līmenī.

Analīzes, kas tika veiktas, lai noteiktu saistību starp citokīnu līmeni un CRS vai neiroloģisku notikumu sastopamību, parādīja, ka augstāks vairāku imūnmodulējošu un iekaisuma veicinošu vielu līmenis serumā (maksimālais un AUC pēc 1 mēneša) bija saistīts ar 3. vai augstākas pakāpes neiroloģiskām nevēlamām blakusparādībām un 3. vai augstākas pakāpes CRS pētījumos ZUMA-1, ZUMA-7 un ZUMA-5.

Ņemot vērā Yescarta mērķa iedarbību, kas nav vērsta pret audzēju, pēc ārstēšanas sagaidāms noteikts B šūnu aplāzijas periods. No 73 pacientiem pētījumā ZUMA-1 ar izvērtējamiem paraugiem sākumstāvoklī 40% bija nosakāms B šūnu līmenis – B šūnu aplāzija, kas sākumstāvoklī tika novērota lielākajai daļai pacientu, tika saistīta ar iepriekšējām terapijām. Pēc Yescarta lietošanas samazinājās pacientu procentuālā daļa ar nosakāmu B šūnu līmeni: 20% bija nosakāms B šūnu līmenis 3. mēnesī un 22% bija nosakāms B šūnu līmenis 6. mēnesī. B šūnu līmeņa atjaunošanās sākums tika vispirms novērots 9. mēnesī, kad 56% pacientu bija nosakāms B šūnu līmenis. Šī B šūnu atjaunošanās tendence turpinājās, un 18. mēnesī 64% pacientu bija nosakāms B šūnu līmenis, un 24. mēnesī 77% pacientu bija nosakāms B šūnu līmenis. No 141 pacienta pētījumā ZUMA-7 ar izvērtējamiem paraugiem sākumstāvoklī 57% bija nosakāms B šūnu līmenis. Pēc Yescarta lietošanas samazinājās pacientu procentuālā daļa ar nosakāmu B šūnu līmeni: 38% bija nosakāms B šūnu līmenis 3. mēnesī un 41% bija nosakāms B šūnu līmenis 6. mēnesī. B šūnu līmeņa atjaunošanās sākums kļuva novērojams 9. mēnesī, kad 58% pacientu bija nosakāms B šūnu līmenis. Šī B šūnu atjaunošanās tendence turpinājās, un 18. mēnesī 64% pacientu bija nosakāms B šūnu līmenis, un 24. mēnesī 84% pacientu bija nosakāms B šūnu līmenis. No 113 FL pacientiem ar izvērtējamiem paraugiem sākumstāvoklī pētījuma ZUMA-5 75% pacientu bija nosakāms B šūnu līmenis. Pēc Yescarta terapijas procentuālais pacientu īpatsvars ar nosakāmu B šūnu līmeni samazinājās: 40% pacientu bija nosakāms B šūnu līmenis 3. mēnesī. Laika gaitā novēroja B šūnu līmeņa atjaunošanos, un 24. mēnesī B šūnu līmenis bija nosakāms 61% pacientu. Pacienti pēc slimības progresēšanas nebija jānovēro, tāpēc lielākā daļa pacientu ar izvērtējamiem paraugiem bija ar atbildes reakciju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Recidivējoša vai refraktāra DLBCL, PMBCL un DLBCL, ko izraisa folikulāra limfoma pēc diviem vai vairākiem sistēmiskas terapijas kursiem (ZUMA-1)

Kopumā 108 pacienti tika ārstēti ar Yescarta 1/2. fāzes atklātā, daudzcentru, vienas grupas pētījumā pacientiem ar r/r, agresīvu B šūnu NHL. Efektivitāte pamatojas 101 pacientu 2. fāzes pētījumā, ieskaitot histoloģiski apstiprinātu DLBCL (N = 77), PMBCL (N = 8) vai DLBCL, ko izraisa folikulāra limfoma (N = 16), pamatojoties uz 2008. gada PVO klasifikāciju. DLBCL ZUMA-1 ietvēra pacientus ar DLBCL NOS, citiem DLBCL apakštipiem un HGBL, pamatojoties uz 2016. gada PVO klasifikāciju. Četrdesmit septiņi pacienti bija piemēroti MYC, BCL-2 un BCL-6 statusa novērtējumam. Trīsdesmit pacientiem atklāja dubultas ekspresijas DLBCL (MYC un BCL-2 proteīna pārmērīga ekspresija); 5 pacientiem atklāja HGBL ar MYC, BCL-2 vai BCL-6 gēna pārkārtošanos (dubults un trīskāršs rezultāts); un 2 pacientiem atklāja HGBL bez sīkāka precizējuma. Sešdesmit seši pacienti bija izvērtējami iedalījumā pēc šūnu izcelsmes (dīgļa centra B-šūnu tips [GCB] vai aktivētu B-šūnu tips [ABC]). No tiem 49 pacientiem bija GCB tips un 17 pacientiem bija ABC tips.

Piemērotie pacienti bija ≥ 18 gadus veci ar refraktāru slimību, kas definēta kā progresējoša slimība (*progressive disease*- PD) vai stabila slimība (*stable disease*- SD) kā labākā atbildes reakcija uz pēdējo terapijas kursu vai slimības progresēšana 12 mēnešu laikā pēc autologo cilmes šūnu transplantācijas (ACŠT). Pacienti, kuru slimība bija refraktāra pret ķīmijterapiju vai kuriem bija slimības recidīvs pēc diviem vai vairākiem sistēmiskas terapijas kursiem, parasti nebija piemēroti asinsrades cilmes šūnu transplantācijai. Pacientiem iepriekš bija jābūt saņēmušiem vismaz anti-CD20 antivielu terapiju un antraciklīnus saturošu shēmu. Pacienti ar CNS limfomu, alogēnu cilmes šūnu transplantāciju (CŠT) anamnēzē vai iepriekšēju anti-CD19 CAR vai citu ģenētiski modificētu T šūnu terapiju tika izslēgti no dalības pētījumā. Pacienti ar CNS traucējumiem anamnēzē (piemēram, krampju lēkmes vai cerebrovaskulāra išēmija), sirds izsviedes frakciju mazāk par 50%, vai telpas gaisa skābekļa piesātinājums mazāks par 92%, vai autoimūna slimība, kurai nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, nebija piemēroti dalībai pētījumā. Novērošanas laika mediāna bija 63,1 mēneši (joprojām turpinās). Pacientu demogrāfisko datu kopsavilkums norādīts 4. tabulā.

4. tabula. Pacientu demogrāfisko datu kopsavilkums ZUMA-1 2. fāzes pētījumā (12 mēnešu analīze)

Kategorija	Visi leikoferēzes gadījumi (ITT) 1 + 2 kohorta (N = 111)	Visi ārstētie (mITT) 1 + 2 kohorta (N = 101)
<i>Vecums (gadi)</i>		
Mediāna (min., maks.)	58 (23; 76)	58 (23; 76)
≥ 65	23%	24%
Vīriešu dzimums	69%	67%
<i>Rase</i>		
Baltā	85%	86%
Aziātu	4%	3%
Melnā	4%	4%
<i>ECOG rādītājs</i>		
ECOG 0	41%	42%
ECOG 1	59%	58%
Iepriekšējo terapijas kursu skaita mediāna (min., maks.)	3 (1; 10)	3 (1; 10)
Pacienti ar refraktāru slimību pēc ≥ 2 iepriekšējiem terapijas kursiem	77%	76%
Pacienti ar recidīvu viena gada laikā pēc ACŠT	20%	21%
Pacienti ar Starptautisko prognozes indeksu 3/4	46%	46%
Pacienti ar slimību III/IV stadijā	85%	85%

Yescarta ievadīja vienas infūzijas veidā mērķa devā 2×10^6 anti-CD19 CAR T šūnas/kg pēc limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas shēmas – 500 mg/m² ciklofosfamīda intravenozi un 30 mg/m²

fludarabīna intravenozi 5., 4., un 3. dienā pirms Yescarta. Pārejas ķīmijterapijas kurss starp leikoferēzi un limfocītu skaitu samazinošu ķīmijterapijas shēmu nebija atļauts. Pēc Yescarta infūzijas visi pacienti tika hospitalizēti novērošanai vismaz 7 dienas.

No 111 pacientiem, kuriem veica leikoferēzi, 101 saņēma Yescarta. Deviņi pacienti netika ārstēti galvenokārt slimības progresēšanas dēļ vai smagu nevēlamo blakusparādību dēļ pēc iekļaušanas pētījumā un pirms šūnu piegādes. Viens no 111 pacientiem nesaņēma zāles ražošanas kļūmes dēļ. Laika mediāna no leikoferēzes līdz zāļu piegādei bija 17 dienas (diapazons no 14 līdz 51 dienai) un laika mediāna no leikoferēzes līdz infūzijai bija 24 dienas (diapazons no 16 līdz 73 dienām). Devas mediāna bija $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T šūnas/kg. ITT populāciju definēja kā visus pacientus, kuriem veica leikoferēzi, bet mITT populāciju definēja kā visus pacientus, kuri saņēma Yescarta.

Primārais mērķa kritērijs bija objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (*objective response rate- ORR*). Sekundārie mērķa kritēriji ietvēra atbildes reakcijas ilgumu (*duration of response-DOR*), kopējo dzīvildzi (*overall survival-OS*) un nevēlamo blakusparādību smagumu. ORR bija iepriekš noteikta pārbaudes veikšanai pirmajiem 92 pacientiem, un tā bija būtiski augstāka nekā iepriekš noteiktais rādītājs 20% ($P < 0,0001$).

Primārajā analizē, pamatojoties uz modificēto ārstēšanai paredzēto (*modified intent-to-treat- mITT*) pacientu populāciju (minimālais novērošanas laiks 6 mēneši) ORR bija 72% un pilnīgas atbildes reakcijas (*complete response-CR*) rādītājs bija 51%, kā to noteica neatkarīgā uzraudzības komiteja. 12 mēnešu novērošanas analizē (5. tabula) ORR bija 72% un CR rādītājs bija 51%. Laika mediāna līdz atbildes reakcijai bija 1,0 mēnesis (diapazons no 0,8 līdz 6,3 mēnešiem). DOR bija garāks pacientiem, kas sasniedza CR, salīdzinot ar pacientiem, kuriem labākā atbildes reakcija bija daļēja atbildes reakcija (*partial response, PR*). No 52 pacientiem, kas sasniedza CR, 7 pacientiem bija SD un 9 bija PR audzēja sākotnējās novērtēšanas brīdī, un tā pārtapa par CR pat pēc 6,5 mēnešiem. ORR rezultāts gan PMBCL, gan DLBCL, ko izraisa folikulāra limfoma, bija 88%. CR rādītāji bija attiecīgi 75% un 56%. No 111 pacientiem ITT populācijā ORR bija 66% un CR bija 47%. Citi rezultāti atbilda rādītājiem mITT populācijā.

24 mēnešu novērošanas analizē, pamatojoties uz mITT populāciju (rezultāti no neatkarīgās uzraudzības komitejas), ORR un CR rādītāji bija attiecīgi 74% un 54%. Laika mediāna līdz atbildes reakcijai bija 1,0 mēnesis (diapazons: no 0,8 līdz 12,2 mēnešiem). DOR bija garāks pacientiem, kuri sasniedza CR, salīdzinot ar pacientiem, kuriem bija labākā PR atbildes reakcija (5. tabula). No 55 pacientiem, kuri sasniedza CR, 7 pacientiem bija SD un 10 pacientiem bija PR audzēja sākotnējās novērtēšanas brīdī un tā pārtapa par CR līdz pat 12 mēnešiem pēc Yescarta infūzijas. Atbildes reakcijas ilguma mediāna un OS mediāna nebija sasniegta (5. tabula). 36 mēnešu analizē (pētījuma novērošanas laika mediāna bija 39,1 mēnesis) OS mediāna bija 25,8 mēneši, un 47 pacienti (47%*) joprojām bija dzīvi. 48 mēnešu analizē (pētījuma novērošanas laika mediāna bija 51,1 mēnesis) vispārējās OS bija 25,8 mēneši, un 43 pacienti (44%*) joprojām bija dzīvi. 60 mēnešu analizē (pētījuma novērošanas laika mediāna bija 63,1 mēnesis) vispārējās dzīvildzes mediāna bija 25,8 mēneši, un 42 pacienti (43%*) joprojām bija dzīvi.

*Kaplāna-Meijera novērtējums par 3, 4 un 5 gadu OS rādītājiem bija attiecīgi 47%, 44% un 43%.

ZUMA-1 1. fāzē tika ārstēti 7 pacienti. Pieciem pacientiem bija atbildes reakcija, tai skaitā 4 CR atbildes reakcijas. 12 mēnešu novērošanas analizē 3 pacientiem saglabājās CR 24 mēnešus pēc Yescarta infūzijas. 24 mēnešu novērošanas analizē šiem 3 pacientiem saglabājās CR periodā no 30 līdz 35 mēnešiem pēc Yescarta infūzijas.

5. tabula. ZUMA-1. pētījuma 2. fāzes efektivitātes rezultātu kopsavilkums

Kategorija	Visi leikoferēzes gadījumi (ITT) 1 + 2 kohorta (N = 111)		Visi ārstētie (mITT) 1 + 2 kohorta (N = 101)	
	12 mēnešu analīze	24 mēnešu analīze	12 mēnešu analīze	24 mēnešu analīze

Kategorija	Visi leikoferēzes gadījumi (ITT) 1 + 2 kohorta (N = 111)		Visi ārstētie (mITT) 1 + 2 kohorta (N = 101)	
	12 mēnešu analīze	24 mēnešu analīze	12 mēnešu analīze	24 mēnešu analīze
ORR (%) [95% TI]	66 (56; 75)	68 (58; 76)	72 (62; 81)	74 (65; 82)
CR (%)	47	50	51	54
Atbildes reakcijas ilgums ^a , mediāna (diapazons) mēnešos	14,0 (0,0; 17,3)	NE (0,0; 29,5)	14,0 (0,0; 17,3)	NE (0,0; 29,5)
Atbildes reakcijas ilgums ^a , CR mediāna (diapazons) mēnešos	NE (0,4; 17,3)	NE (0,4; 29,5)	NE (0,4; 17,)	NE (0,4; 29,5)
Vispārējā dzīvildze, mediāna (mēneši) (95% TI)	17,4 (11,6; NE)	17,4 (11,6; NE)	NE (12,8; NE)	NE (12,8; NE)
6 mēnešu OS (%) [95% TI]	81,1 (72,5; 87,2)	81,1 (72,5; 87,2)	79,2 (69,9; 85,9)	79,2 (69,9; 85,9)
9 mēnešu OS (%) [95% TI]	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 mēnešu OS (%) [95% TI]	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 mēnešu OS (%) [95% TI]	Neattiecas	47,7 (38,2; 56,7)	Neattiecas	50,5 (40,4; 59,7)

NE (*not estimable*) = nevar novērtēt (nav sasniegts).

a Atbildes reakcijas ilgums tika cenzēts CŠT laikā pacientiem, kuri atbildes reakcijas laikā saņēma CŠT

Piezīme: 12 mēnešu analīzes novērošanas laika mediāna bija 15,1 mēnesis. 24 mēnešu analīzes novērošanas laika mediāna bija 27,1 mēnesis. Vispārējā dzīvildze attiecas uz laiku no leikoferēzes datuma (ITT) vai Yescarta infūzijas (mITT) līdz nāvei jebkura cēloņa dēļ.

SCHOLAR-1

Refraktāras, agresīvas NHL iznākumu retrospektīva, pacienta līmeņa summāra analīze (N = 636) tika veikta (*Crump et al., 2017*), lai apstiprinātu iepriekš noteikto kontroles atbildes reakciju, kas bija 20%, un ZUMA-1 rezultātu interpretācijas vēsturisko kontekstu. Analīzē bija iekļauti pacienti, kuriem nebija atbildes reakcijas (SD vai PD) uz pēdējo terapijas kursu vai bija slimības recidīvs 12 mēnešu laikā pēc ACŠT. Tika novērtēta atbildes reakcija un dzīvildze pēc ārstēšanas ar pieejamo standarta aprūpes terapiju. ORR bija 26% [95% TI (21, 31)] un CR rādītājs bija 7% [95% TI (3, 15)], ar OS mediānu 6,3 mēneši.

DLBCL un HGBL, kas recidivēja 12 mēnešu laikā kopš pirmās izvēles ķīmijterapijas pabeigšanas vai ir refraktāra (ZUMA-7) pret to

Yescarta efektivitāti un drošumu pieaugušiem pacientiem ar r/r lielo B šūnu limfomu (*large B-cell lymphoma*, LBCL) izvērtēja 3. fāzes randomizētā, atklātā, daudzcentru pētījumā (ZUMA-7). Iekļautajiem pacientiem galvenokārt bija diagnosticēti DLBCL un HGBL slimības apakštipi, pamatojoties uz PVO 2016. gada klasifikāciju, un visi pacienti bija saņēmuši pirmās izvēles rituksimaba un antraciklīnu ķīmijterapiju. Kopumā 359 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1 vienreizējas Yescarta infūzijas vai SOCT (definēta kā 2 vai 3 standarta ķīmijterapijas cikli [R-ICE, R-DHAP vai R-DHAX, R-ESHAP, vai R-GDP], kuriem seko augstas devas terapija [*high-dose therapy*, HDT] un autologo cilmes šūnu transplantācija [ACŠT] pacientiem ar slimības atbildes reakciju uz ārstēšanu) saņemšanai. Randomizācija bija stratificēta pēc atbildes reakcijas uz pirmās izvēles terapiju (primāri refraktāra, recidīvs ≤ 6 mēnešos pēc pirmās izvēles terapijas vai recidīvs > 6 un ≤ 12 mēnešus pēc pirmās izvēles terapijas) un otrās rindas vecumpielāgotā starptautiskā prognostiskā indeksa (SPI) (no 0 līdz 1 vai no 2 līdz 3), kas tika izvērtēts atlaides laikā. No pētījuma izslēdza pacientus, kam iepriekš veikta asinsrades cilmes šūnu transplantācija, pacientus ar nosakāmām ļaundabīgām šūnām cerebrālajā šķidrumā vai smadzeņu metastāzēm, ar Austrumu sadarbības onkoloģijas grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) veiktspējas statusu 2 vai lielāku un jebkādu centrālās nervu sistēmas limfomu anamnēzē. Tika izslēgti pacienti ar aktīvām vai nopietnām infekcijām, tomēr pacienti ar vienkāršu urīnceļu infekciju un nekomplīcētu bakteriālo faringītu varēja piedalīties pētījumā, ja viņiem bija atbildes reakcija uz aktīvo terapiju.

Yescarta ievadīja vienreizējas intravenozas infūzijas veidā mērķa devā 2×10^6 anti-CD19 CAR T šūnas/kg (maksimālā deva: 2×10^8 šūnas) pēc limfocītu skaita samazinošas ķīmijterapijas. Limfocītu skaita samazinošā shēma ietvēra ciklofosfamīdu 500 mg/m² intravenozi un fludarabīnu 30 mg/m²

intravenozi, abas zāles ievadot 5., 4. un 3. dienā pirms Yescarta. Pacienti ar augstu slimības slogu atlasē brīdī starp leikoferēzi un limfocītu skaita samazinošo ķīmijterapiju varēja ievadīt slimību nemodificējošo pārejas terapiju, ierobežojot to ar kortikosteroīdiem.

Kopējā pētījuma populācijā vecuma mediāna bija 59 gadi (diapazons no 21 līdz 81 gadam); 66% bija vīrieši un 83% bija baltās rases. Septiņdesmit četriem procentiem pacientu bija primāri refraktāra LBCL un 26% bija recidīvs 12 mēnešu laikā pēc pirmās izvēles terapijas. Pacienti bija otrās rindas vecumpielāgotais SPI rādītājs 0–1 (55%) vai 2–3 (45%) un ECOG veiktspējas statuss 0 (54%) vai 1 (46%). Pētījuma ilguma mediāna bija 24,9 mēneši.

Pacienti Yescarta un SOCT grupās bija kategorizēti kā DLBCL BCN/bez tālākas iespējamās klasifikācijas (attiecīgi 126 pacienti un 120 pacienti); DLBCL, ko izraisa folikulāra limfoma (attiecīgi 19 pacienti un 27 pacienti); HGBL ar *MYC*, *BCL2* un/vai *BCL6* (divkāršiem un trīskāršiem) gēnu pārkārtojumiem (attiecīgi 31 pacients un 25 pacienti) vai HGBL BCN (1 pacients SOCT grupā); pārējās pētāmās personas tika kategorizētas kā neapstiprināts, ar iztrūkstošu statusu vai cits.

No 180 pacientiem, kuri bija randomizēti Yescarta saņemšanai, 178 veica leikoferēzi un 170 tika ārstēti ar Yescarta. Starp ārstētajiem pacientiem 60 (33%) pacienti saņēma pārejas kortikosteroīdu terapiju. Nebija zāļu ražošanas kļūmju. Astoņi pacienti (4%) netika ārstēti pēc leikoferēzes galvenokārt slimības progresēšanas, nopietna nevēlama notikuma vai nāves dēļ. Laika mediāna no leikoferēzes līdz zāļu izlaidumam bija 13 dienas (diapazons: no 10 līdz 24 dienām) un no leikoferēzes līdz Yescarta infūzijai bija 26 dienas (diapazons: no 16 līdz 52 dienām). Devas mediāna bija $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T šūnas/kg. Visi 170 pacienti, kuri saņēma Yescarta, tika novēroti veselības aprūpes iestādē vismaz 7 dienas. No 179 pacientiem, kuri bija randomizēti saņemt SOCT, 36% saņēma HDT-ASCT un 56% pacienti saņēma šūnu imūnterapiju pēc atbildes reakcijas iztrūkuma vai slimības recidivēšanas pēc randomizēšanas SOCT grupā.

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez notikumiem (*event-free survival*, EFS), ko noteica maskēta centrālā izvērtēšana. Efektivitātes rezultātu kopsavilkums kopējā populācijā ir parādīts 6. tabulā, un EFS Kaplāna-Meijera līkne ir parādīta 1. attēlā. EFS 24. mēnesī bija 40,5% [95% TI: 33,2; 47,7] Yescarta grupā un 16,3% [95% TI: 11,1; 22,2] SOCT grupā. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas (*progression free survival*, PFS) mediāna Yescarta grupā bija 14,7 mēneši (95% TI: 5,4; NN), salīdzinot ar 3,7 mēnešiem (95% TI: 2,9; 5,3) SOCT grupā (HR (*hazard ratio* – riska attiecība): 0,490 [95% TI: 0,389; 0,652]). Līdzvērtīga efektivitāte tika novērota atsevišķās apakšgrupās, ieskaitot atbildes reakciju uz pirmās izvēles terapiju, otrās rindas vecumpielāgotos SPI rādītājus, ECOG veiktspējas statusu, vecumu, dubultās ekspresijas limfomas statusu un HGBL slimības apakštipu. Iepriekš noteiktā starpposma analīzes laikā, kad tika veikta EFS primārās analīzes, kopējās dzīvildzes dati nebija sasniegti. Starp pacientiem ar HGBL atbilstoši centrālās laboratorijas izvērtējumam Yescarta uzrādīja uzlabotu EFS, salīdzinot ar SOCT (HR: 0,285 [95% TI: 0,137; 0,594]). ORR bija 81% (95% TI: 62,5%; 92,5%) un CR rādītājs bija 68% (95% TI: 48,6%, 83,3%) ar Yescarta ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar attiecīgi 42% (95% TI: 23,4%; 63,1%) un 23% (95% TI: 9,0%; 43,6%) pacientiem SOCT grupā.

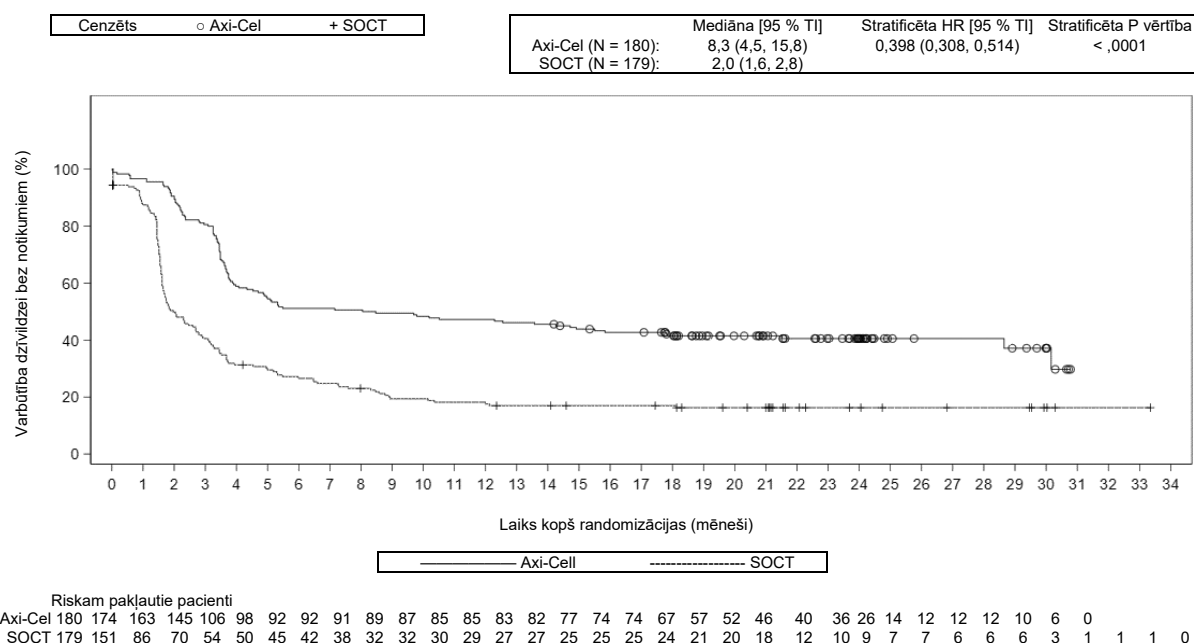
6. tabula. Efektivitātes rezultātu kopsavilkums pētījumam ZUMA-7 (primārā analīze)

	Yescarta N = 180	Standarta aprūpes terapija N = 179
Dzīvildze bez notikumiem		
Notikumu skaits (%)	108 (60)	144 (80)
Mediāna, mēneši [95% TI] ^a	8,3 [4,5; 15,8]	2,0 [1,6; 2,8]
Stratificēta riska attiecība [95% TI]	0,398 [0,308; 0,514]	
Stratificēta <i>log-rank</i> p vērtība	<0,0001	
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (%) [95% TI]		
	83 [77,1; 88,5]	50 [42,7; 57,8]
Izredžu attiecība [95% TI]	5,31 [3,08; 8,90]	
Stratificēta CMH testa p vērtība	<0,0001	
Pilnīgas atbildes reakcijas rādītājs (%)	65 [57,6; 71,9]	32 [25,6; 39,8]
Daļējas atbildes reakcijas rādītājs (%)	18 [13,0; 24,8]	18 [12,6; 24,3]

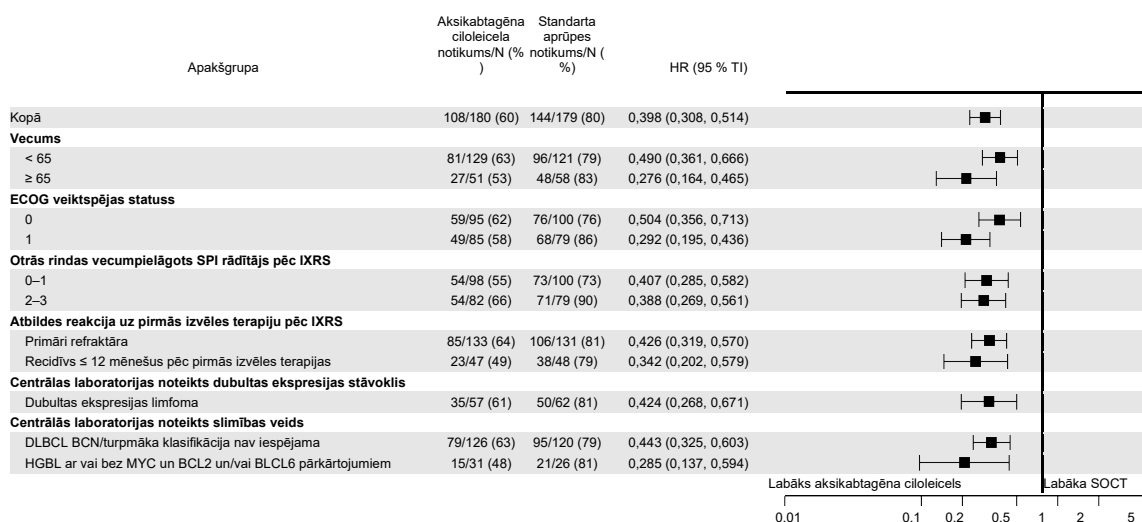
TI – ticamības intervāls; NN – nav nosakāms; CMH – Kohrāna-Mantela-Hansela metode (*Cochran-Mantel-Haenszel*).

a. Kaplāna-Meijera metode.

1. attēls. Kaplāna-Meijera grafiks dzīvildzei bez notikumiem pētījumā ZUMA-7



2. attēls. Foresta grafiks dzīvildzei bez notikumiem atsevišķās apakšgrupās pētījumā ZUMA-7



TI, ticamības intervāls; IXRS, interaktīvā balss/tīmekļa atbilžu sistēma.

Slimības veidu centrālajā laboratorijā apstiprināja 303 no 359 pacientiem, pārējiem pacientiem centrālā laboratorija slimības veidu kategorizēja kā neapstiprinātu, iztrūkstošu vai citu.

Recidivējoša vai refraktāra FL pēc trīs vai vairākiem sistēmiskās terapijas kursiem (ZUMA-5)

Yescarta efektivitāti un drošumu pieaugušiem pacientiem ar FL izvērtēja 2. fāzes atklātā, daudzcentru, vienas grupas pētījumā pacientiem ar r/r FL, pamatojoties uz 2016. gada PVO klasifikāciju.

Piemērotie pacienti bija ≥ 18 gadus veci ar refraktāru slimību pēc diviem vai vairākiem terapijas kursiem. Pacientiem iepriekš bija jābūt saņēmušiem anti-CD20 monoklonālo antivielu terapiju kombinācijā ar alkilējošu līdzekli (anti-CD20 antivielu monoterapija netika uzskatīta par piemērotības kritēriju). Pacienti ar stabilu slimību (*stable disease*, SD) bez recidīva > 1 gadu pēc pēdējā terapijas kursa pabeigšanas nebija piemēroti. Pacienti ar CNS limfomu, alogēnu cilmes šūnu transplantāciju (CŠT) anamnēzē vai iepriekšēju anti-CD19 CAR vai citu ģenētiski modificētu T šūnu terapiju tika izslēgti no dalības pētījumā. Pacienti ar CNS traucējumiem anamnēzē (piemēram, krampju lēkmes vai cerebrovaskulāra išēmija), sirds kreisā kambara izviedes frakciju mazāk par 50%, skābekļa piesātinājumu mazāku par 92% telpas gaisā vai autoimūnu slimību, kurai nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, nebija piemēroti dalībai pētījumā. No dalības pētījumā tika izslēgti pacienti ar aktīvām vai nopietnām infekcijām un pacienti ar 3.b pakāpes FL. Faktiskais novērošanas perioda ilgums bija 25,9 mēneši (diapazons: no 0,3 līdz 44,3 mēnešiem, joprojām turpinās). Pacientu demogrāfisko datu kopsavilkums norādīts 7. tabulā.

Primārās analīzes laikā pētījumā kopumā bija iekļauti 122 pacienti ar FL (t.i. *pacienti, kuriem veica leikoferēzi*), ieskaitot 75 pacientus, kuri iepriekš bija saņēmuši 3 vai vairākus terapijas kursus. Laika periodā starp primārās analīzes datu iesniegšanas beigu datumu un 24 mēnešu novērošanas perioda analīzes datu iesniegšanas beigu datumu papildu pacienti ar FL netika iekļauti pētījumā vai ārstēti ar Yescarta.

7. tabula. Pacientu ar FL demogrāfisko datu kopsavilkums ZUMA-5 (24 mēnešu analīze)

Kategorija	Visi leikoferēzes gadījumi (N = 122)	Visi leikoferēzes gadījumi ar ≥ 3 terapijas kursiem (N = 75*)
<i>Vecums (gadi)</i>		
Mediāna (min., maks.)	60 (34; 79)	60 (34; 79)
≥ 65	30%	31%
Vīriešu dzimums	60%	63%
<i>Rase</i>		

Kategorija	Visi leukoferēzes gadījumi (N = 122)	Visi leukoferēzes gadījumi ar ≥ 3 terapijas kursiem (N = 75*)
Baltā	93%	93%
Aziātu	2%	4%
Melnā	2%	1%
<i>ECOG rādītājs</i>		
0	63%	59%
1	37%	41%
Liels audzēja apjoms saskaņā ar GELF kritērijiem	52%	57%
Iepriekšējo terapijas kursu skaita mediāna (min., maks.)	3 (1; 10)	4 (3; 10)
Pacienti ar refraktāru slimību pēc ≥ 2 iepriekšējiem terapijas kursiem	30%	24%
Pacienti ar slimību III/IV stadijā	86%	86%
Pacienti ar iepriekš veiktu autologo cilmes šūnu transplantāciju	25%	29%
Iepriekš lietots PI3K inhibitors	26%	40%
Laiks līdz recidīvam pēc pirmās kombinētās anti-CD20 ķīmijterapijas < 24 mēneši	54%	51%

* Visi pacienti ar vietēji apstiprinātu diagnozi, ieskaitot 60 pacientus ar centralizēti apstiprinātu diagnozi. Leukoferēzes (n = 75) un ārstēto pacientu (n = 73) skaits.

Yescarta ievadīja vienas intravenozas infūzijas veidā mērķa devā 2×10^6 anti-CD19 CAR T šūnas/kg pēc limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas shēmas -500 mg/m^2 ciklofosfamīda intravenozi un 30 mg/m^2 fludarabīna intravenozi, ko abus ievadīja 5., 4., un 3. dienā pirms Yescarta. Pēc Yescarta infūzijas visi pacienti tika hospitalizēti novērošanai vismaz 7 dienas. Yescarta ievadīšana un iedarbības novērošana pētījumos ZUMA-5 un ZUMA-1 neatšķīrās.

Primārā analīze tika veikta, kad vismaz 80 pētījumā secīgi iekļautiem pacientiem ar FL minimālais novērošanas periods pēc pirmā atbildes reakcijas novērtējuma sasniedza 12 mēnešus. Primārais mērķa kritērijs bija ORR. Sekundārie mērķa kritēriji ietvēra CR rādītāju, ORR un CR pacientiem, kuri iepriekš bija saņēmuši 3 vai vairākus terapijas kursus, DOR, OS, PFS un nevēlamo blakusparādību biežumu. Trīs no primārās analīzes laikā iekļautajiem 122 pacientiem ar FL nesaņēma ārstēšanu, galvenokārt nepiemērotības dēļ, kā arī CR vai nāves dēļ pirms ārstēšanas.

24 mēnešu novērošanas analīze tika veikta, kad vismaz 80 pacientiem ar FL novērošanas periods pēc infūzijas sasniedza vismaz 24 mēnešus.

Saskaņā ar 24 mēnešu novērošanas analīzes datiem nebija neviena papildu pacients, kurš saņēma leukoferēzi vai Yescarta terapiju. Zāļu ražošanas kļūmes netika novērotas. Laika mediāna no leukoferēzes līdz zāļu izlaipei bija 12 dienas (diapazons: no 10 līdz 37 dienām), laika mediāna no leukoferēzes līdz zāļu piegādei bija 17 dienas (diapazons: no 13 līdz 72 dienām), un laika mediāna no leukoferēzes līdz Yescarta infūzijai bija 27 dienas (diapazons: no 19 līdz 330 dienām). Devas mediāna bija $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T šūnas/kg.

Primārās analīzes datu iesniegšanas beigu datumā pētījumā bija iekļauti 122 pacienti ar FL. Vērtējot 75 pētījumā iekļautos pacientus ar FL, kuri iepriekš bija saņēmuši 3 vai vairāk terapijas kursus, ORR bija 91%, un CR rādītājs bija 77%.

24 mēnešu novērošanas analīze tika veikta 122 pētījumā iekļautajiem pacientiem ar FL, un 119 no šiem pacientiem saņēma Yescarta terapiju. No 122 pētījumā iekļautajiem pacientiem ar FL 75 pacienti iepriekš bija saņēmuši 3 vai vairākus terapijas kursus, un viņiem novērotais ORR rādītājs bija 91%, bet CR rādītājs - 77%. Laika mediāna līdz atbildes reakcijai bija 1 mēnesis (diapazons: no 0,8 līdz 3,1 mēnesim), DOR mediāna bija 38,6 mēneši, un pacientu īpatsvars, kuriem bija saglabājusies atbildes reakcija 24. mēnesī, bija 62%. Divdesmit deviņi no 75 pacientiem ar FL un 3 vai vairākiem iepriekšējās terapijas kursiem sākotnēji sasniedza PR, un 19 no viņiem vēlāk sasniedza CR.

Apakšgrupu analīze ietvēra ORR pacientiem ar refraktāru slimību (88%), FLIPI rādītāju ≥ 3 (94%), lielu audzēja apjomu (91%), slimības progresēšanu 24 mēnešu laikā pēc pirmās imūnterapijas (89%) un iepriekšēju ārstēšanu ar PI3K inhibitoru (90%). Galvenie efektivitātes rezultāti pacientiem ar FL un 3 vai vairākiem iepriekšējās terapijas kursiem ir apkopoti 8. tabulā.

8. tabula. Efektivitātes rezultātu kopsavilkums ZUMA-5 pētījumā iekļautajiem pacientiem ar FL un 3 vai vairākiem iepriekšējās terapijas kursiem (24 mēnešu analīze)

Kategorija	Visi leikoferēzes gadījumi (ITT) N = 75*
ORR ^a , (%) [95% TI]	91% (82; 96)
CR, (%)	77%
PR, (%)	13%
Atbildes reakcijas ilgums ^b , mediāna mēnešos [95% TI] (diapazons)	38,6 (24,7; NE) (0,0; 38,6)
Pašreizējā atbildes reakcija (n)	42
Ilgstoša remisija ^b % [95% TI]	
12 mēneši	79,5(67,2; 87,6)
18 mēneši	75,5 (62,5; 84,6)
24 mēneši	67,6 (52,7; 78,7)

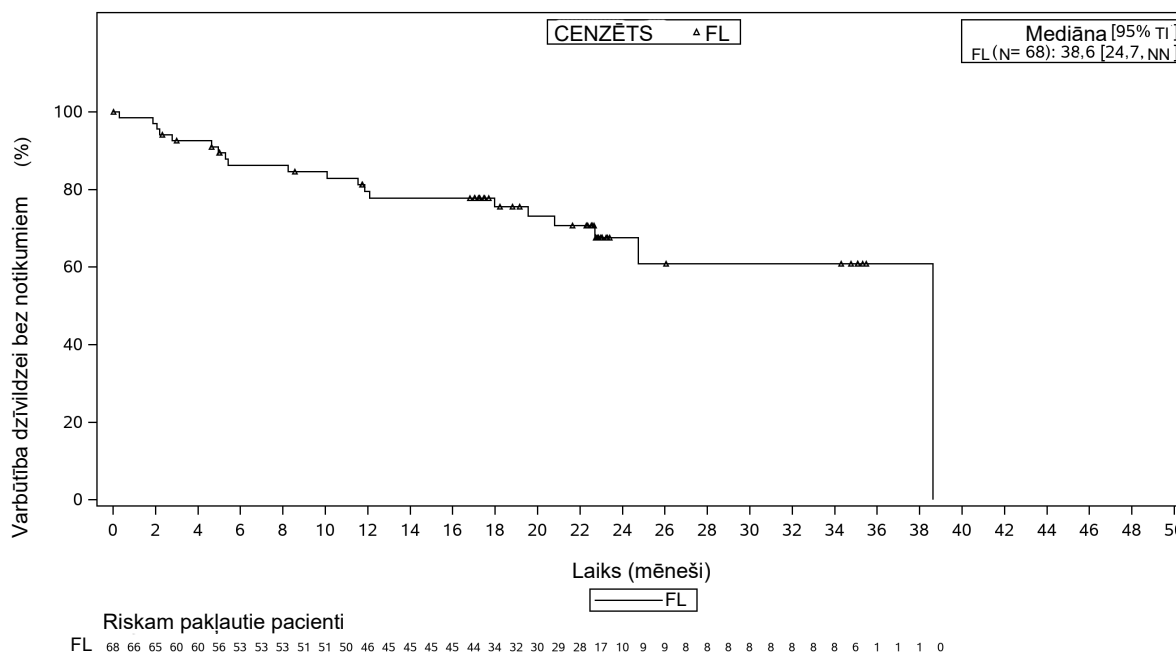
TI, ticamības intervāls; NE, nevar novērtēt (nav sasniegts); ORR, objektīvās atbildes reakcijas rādītājs; CR, pilnīgas atbildes reakcijas rādītājs; PR, daļējas atbildes reakcijas rādītājs.

a Saskaņā ar Starptautiskās darba grupas Lugāno klasifikāciju (*Cheson 2014*) pēc neatkarīgās radioloģijas uzraudzības komitejas vērtējuma.

b No pirmās objektīvās atbildes reakcijas datuma līdz slimības progresēšanas noteikšanas vai nāves datumam.

* Visi pacienti ar vietēji apstiprinātu diagnozi, ieskaitot 60 pacientus ar centralizēti apstiprinātu diagnozi. Leikoferēzes (n = 75) un ārstēto pacientu (n = 73) skaits.

3. attēls Kaplāna-Meijera līkne DOR visiem leikoferēzes gadījumiem, pacientiem ar objektīvo atbildes reakciju (pacienti ar FL un 3 vai vairākiem iepriekšējās terapijas kursiem, 24 mēnešu analīze, neatkarīga uzraudzības komiteja)



Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Yescarta visās pediātriskās populācijas apakšgrupās nobriedušu B šūnu audzēju ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Yescarta satur cilvēka autologās T šūnas. Sagaidāmie metabolisma produkti ir parastie šūnu degradācijas produkti, kas rodas normālā šūnu klīrensa mehānismu ietekmē. Tādējādi ar infūziju ievadītās CAR T šūnas laika gaitā tiks izvadītas.

Šūnu kinētika

Pēc Yescarta infūzijas anti-CD19 CAR T šūnas uzrādīja sākotnēju ātru izplatību, kurai sekoja kritums līdz gandrīz sākumstāvokļa līmenim 3 mēnešu laikā. Maksimālo anti-CD19 CAR T šūnu līmeni novēroja pirmajās 7 – 14 dienās pēc Yescarta infūzijas dienas. Vecumam (diapazons: no 21 līdz 80 gadiem) un dzimumam nebija nozīmīgas ietekmes uz Yescarta AUC un maksimālās koncentrācijas vērtību.

Maksimālā anti-CD19 CAR T šūnu līmeņa mediāna asinīs pacientiem pētījumā ZUMA-1 bija 38,3 šūnas/ μ l (diapazons 0,8 – 1513,7 šūnas/ μ l), kas samazinājās līdz mediānai 2,1 šūnas/ μ l 1 mēnesī (diapazons 0 – 167,4 šūnas/ μ l) un līdz mediānai 0,4 šūnām/ μ l 3 mēnešos (diapazons 0 – 28,4 šūnas/ μ l) pēc Yescarta infūzijas. Maksimālā anti-CD19 CAR T šūnu līmeņa mediāna asinīs pacientiem pētījumā ZUMA-7 bija 25,84 šūnas/ μ l (diapazons 0,04 – 1173,25 šūnas/ μ l), kas 3. mēnesī izvērtējamiem pacientiem bija samazinājies, tuvojoties sākumstāvoklim (0,35 šūnas/ μ l; diapazons 0,00 – 28,44 šūnas/ μ l), bet vēl bija nosakāmas 12 no 30 izvērtējamiem pacientiem līdz 24. mēnesim pēc ārstēšanas.

Pētījumā ZUMA-5 maksimālā anti-CD19 CAR T šūnu līmeņa mediāna asinīs pacientiem ar FL bija 37,6 šūnas/ μ l (diapazons: 0,5 – 1415,4 šūnas/ μ l). Laika mediāna līdz maksimālajam anti-CD19 CAR T šūnu līmenim asinīs bija 8 dienas pēc infūzijas (diapazons: 8 līdz 371 diena). Pēc 3 mēnešiem anti-CD19 CAR T šūnu līmenis samazinājās līdz gandrīz sākotnējam līmenim līdz mediānai 0,3 šūnām/ μ l (diapazons: 0 – 15,8 šūnas/ μ l).

Pētījumā ZUMA-1 pacientiem anti-CD19 CAR T šūnu skaitam asinīs bija pozitīva saistība ar objektīvo atbildes reakciju (CR vai PR). Anti-CD19 CAR T šūnu maksimālā līmeņa mediāna pacientiem ar atbildes reakciju (N = 71) bija par 216% augstāka salīdzinājumā ar attiecīgo līmeni pacientiem bez atbildes reakcijas (N = 25) (43,6 šūnas/ μ l, salīdzinot ar 20,2 šūnām/ μ l). AUC_{0-28} mediāna pacientiem ar atbildes reakciju (N = 71) bija 253% no attiecīgā līmeņa pacientiem bez atbildes reakcijas (N = 25) (562,0 dienas \times šūnas / μ l, salīdzinot ar 222,0 dienām \times šūnas/ μ l).

Pētījumā ZUMA-7 pacientiem anti-CD19 CAR T šūnu skaitam asinīs bija pozitīva saistība ar objektīvo atbildes reakciju (CR vai PR). Anti-CD19 CAR T šūnu maksimālā līmeņa mediāna pacientiem ar atbildes reakciju (n = 142) bija par 275% augstāka salīdzinājumā ar attiecīgo līmeni pacientiem bez atbildes reakcijas (n = 20) (28,9 šūnas/ μ l, salīdzinot ar 10,5 šūnām/ μ l). AUC_{0-28} mediāna pacientiem ar atbildes reakciju (n = 142) bija 417% no attiecīgā līmeņa pacientiem bez atbildes reakcijas (n = 20) (292,9 dienas \times šūnas / μ l, salīdzinot ar 70,1 dienu \times šūnas/ μ l).

Vērtējot pacientus ar FL pētījumā ZUMA-5, maksimālā anti-CD19 CAR T šūnu līmeņa mediāna atbildes reakcijas gadījumā (n = 112) salīdzinājumā ar pacientiem bez atbildes reakcijas (n = 5) bija attiecīgi 38,0 šūnas/ μ l un 31,3 šūnas/ μ l. AUC_{0-28} mediāna atbildes reakcijas gadījumā salīdzinājumā ar pacientiem bez atbildes reakcijas bija attiecīgi 454,8 šūnas/ μ l•dienas un 247,1 šūna/ μ l•dienas.

Yescarta pētījumi pacientiem ar aknu un nieru darbības traucējumiem netika veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Yescarta ietver ar inženierijas metodēm apstrādātas T šūnas, tāpēc nav raksturojošu *in vitro* testu, *ex vivo* modeļu vai *in vivo* modeļu, kas var precīzi atainot cilvēka produkta toksikoloģisko raksturojumu. Tāpēc tradicionālie toksikoloģiskie pētījumi, ko izmanto zāļu izstrādei, netika veikti.

Yescarta kancerogenitātes vai genotoksicitātes pētījumi nav veikti.

Pētījumi, lai novērtētu Yescarta ietekmi uz fertilitāti, reproduktīvo funkciju un attīstību nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Cryostor CS10 (satur DMSO)

Nātrijs hlorīds

Cilvēka albumīns

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

1 gads.

Pēc atkausēšanas pabeigšanas Yescarta ir stabils līdz 3 stundām istabas temperatūrā (20°C līdz 25°C). Tomēr Yescarta infūzija jāuzsāk 30 minūšu laikā pēc atkausēšanas pabeigšanas, un kopējais Yescarta infūzijas laiks nedrīkst pārsniegt 30 minūtes.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Yescarta maiss jāuzglabā šķidrā slāpekļa tvaika fāzē ($\leq -150^{\circ}\text{C}$) un tam jāpaliek sasaldētam, līdz pacients ir gatavs ārstēšanai, lai nodrošinātu, ka pacientam ievadīšanai ir pieejamas dzīvotspējīgas dzīvas autologas šūnas. Pēc atkausēšanas atkārtoti nesasaldēt.

Informāciju par zāļu uzglabāšanas nosacījumiem pēc atkausēšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Etilēna vinilacetāta kriogēnās uzglabāšanas maiss ar noslēgtu pievienošanas caurulīti un diviem piekļuves portiem. Maiss satur apmēram 68 ml šūnu dispersijas.

Viens kriogēnās uzglabāšanas maiss ir atsevišķi iepakots transportēšanas kasetē.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Apstarošana var izraisīt zāļu inaktivāciju.

Piesardzības pasākumi, kas jāievēro pirms šo zāļu sagatavošanas un ievadīšanas

Yescarta iestādē jāpārvadā noslēgtās, neplīstošās, pret noplūdi drošās tvertnēs.

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Veselības aprūpes speciālistiem, kas rīkojas ar Yescarta, ir jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi (jāvalkā cimdi un acu aizsargi), lai nepieļautu iespējamu infekcijas slimību pārnesanu.

Sagatavošanās pirms ievadīšanas

- Pārbaudiet, vai pacienta identitāte (ID) atbilst pacienta identifikatoram uz Yescarta kasetes.
- Yescarta maisu nedrīkst izņemt no metāla kasetes, ja informācija uz konkrētā pacienta marķējuma neatbilst paredzētajam pacientam.

- Kad pacienta identitāte ir apstiprināta, Yescarta maisu izņemiet no metāla kasetes.
- Pārbaudiet, vai pacienta informācija uz metāla kasetes marķējuma atbilst informācijai uz maisa marķējuma.
- Pirms atkausēšanas pārbaudiet, vai zāļu maiss nav bojāts. Ja maiss ir bojāts, rīkojieties saskaņā ar vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes materiālu atkritumiem no cilvēkiem (vai nekavējoties sazinieties ar uzņēmumu Kite).

Atkausēšana

- Infūzijas maisu ievietojiet otrā maisā.
- Atkausējiet Yescarta aptuveni 37°C temperatūrā, izmantojot ūdens vannu vai sauso atkausēšanas metodi, līdz infūzijas maisā vairs nav redzams ledus. Uzmanīgi samaisiet maisa saturu, lai izkliedētu šūnu materiāla kunkuļus. Ja ir redzami šūnu kunkuļi, turpiniet uzmanīgi maisīt maisa saturu. Nelielus šūnu materiāla kunkuļus var izkliedēt, uzmanīgi grozot maisu rokās. Yescarta pirms infūzijas nedrīkst mazgāt, centrifugēt un/vai suspendēt jaunā barotnē. Atkausēšana aizņem aptuveni 3 – 5 minūtes.
- Pēc atkausēšanas Yescarta ir stabils istabas temperatūrā (no 20°C līdz 25°C) līdz 3 stundām. Tomēr Yescarta infūzija jāuzsāk 30 minūšu laikā pēc atkausēšanas pabeigšanas.

Ievadīšana

- Nedrīkst lietot leikocītu skaitu samazinošu filtru.
- Nodrošiniet, lai pirms infūzijas un uzraudzības periodā būtu pieejams tocilizumabs un neatliekamās palīdzības aprīkojums. Izņēmuma gadījumā, kad tocilizumabs nav pieejams saistībā ar tā trūkumu, kas reģistrēts Eiropas Zāļu aģentūras trūkstošo zāļu katalogā, nodrošiniet, lai pirms infūzijas uz vietas būtu pieejami piemēroti alternatīvi līdzekļi, ar ko aizstāt tocilizumabu CRS ārstēšanā.
- Yescarta ievadīšanai ir ieteikts izmantot centrālās vēnas katetru.
- Tikai autologai lietošanai.
- Vēlreiz pārbaudiet, vai pacienta identitāte atbilst pacienta identifikatoriem uz Yescarta maisa.
- Pirms infūzijas uzpildiet sistēmu ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) (0,154 mmol nātrija/ml) šķīdumu.
- Ievadiet visu Yescartas maisa saturu 30 minūšu laikā ar gravitācijas vai peristaltiskās sūkņa palīdzību.
- Yescarta infūzijas laikā uzmanīgi sakratiet maisu, lai novērstu šūnu kunkuļu veidošanos.
- Kad viss maisa saturs ir ievadīts, skalojiet sistēmu ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu (0,154 mmol nātrija/ml) ar tādu pašu infūzijas ātrumu, lai nodrošinātu, ka Yescarta ir pilnībā ievadīts.

Nejauša saskare

Nejaušas saskares gadījumā jāievēro vietējās vadlīnijas par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes materiāliem. Darba virsmas un materiāli, kas varētu būt saskārušies ar Yescarta, jāattīra ar atbilstošu dezinfekcijas līdzekli.

Piesardzības pasākumi, kā jāievēro zāļu iznīcināšanā

Neizlietotās zāles un visi izmantotie materiāli, kas ir bijuši saskarē ar Yescarta (cietie un šķidrie atkritumi), jāpārstrādā un jāiznīcina kā iespējami infekciozi atkritumi, ievērojot vietējās vadlīnijas par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes materiālu atkritumiem.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1

2132 NT Hoofddorp
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1299/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 23. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I)
UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

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

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Galvenie elementi:

Tocilizumaba pieejamība un centru kvalifikācija

Reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ) nodrošinās, ka slimnīcas un ar tām saistītie centri, kas izplata Yescarta, ir kvalificēti saskaņā ar apstiprināto kontrolētās izplatīšanas programmu:

- nodrošinot tūlītēju piekļuvi vienai tocilizumaba devai centrā vienam pacientam pirms Yescarta infūzijas. Ārstēšanas centram jābūt piekļuvei papildu tocilizumaba devai 8 stundu laikā pēc katras iepriekšējās devas lietošanas. Izņēmuma gadījumā, kad tocilizumabs nav pieejams saistībā ar tā trūkumu, kas reģistrēts Eiropas Zāļu aģentūras trūkstošo zāļu katalogā, RAĪ jānodrošina, lai uz vietas būtu pieejami piemēroti alternatīvi līdzekļi, ar ko aizstāt tocilizumabu CRS ārstēšanā;
- nodrošinot ka pacienta ārstēšanā iesaistītie veselības aprūpes speciālisti (VAS) ir pabeiguši izglītojošo programmu.

Izglītojošā programma – pirms Yescarta nonākšanas tirdzniecībā katrā dalībvalstī RAĪ jāvienojas ar nacionālajām atbildīgajām iestādēm par izglītojošo materiālu saturu un formātu.

Veselības aprūpes speciālistu izglītojošā programma

RAĪ jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā Yescarta ir tirdzniecībā, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri plāno izrakstīt, izplatīt un lietot Yescarta, ir izsniegtas vadlīnijas, lai:

- atvieglotu CRS un nopietnu neiroloģisku nevēlamo blakusparādību atpazīšanu;
- atvieglotu CRS un nopietnu neiroloģisku nevēlamo blakusparādību ārstēšanu;
- nodrošinātu adekvātu CRS un nopietnu neiroloģisku nevēlamo blakusparādību kontroli;
- atvieglotu pacienta nodrošināšanu ar visu attiecīgo informāciju;
- nodrošinātu adekvātu un atbilstošu nevēlamo blakusparādību ziņošanu;
- nodrošinātu sīkākus norādījumus par atkausēšanas procedūru;
- nodrošinātu, ka pirms pacienta ārstēšanas uzsākšanas ārstniecības centrā ir pieejama vismaz 1 tocilizumaba deva katram pacientam; izņēmuma gadījumā, kad tocilizumabs nav pieejams saistībā ar tā trūkumu, kas reģistrēts Eiropas Zāļu aģentūras trūkstošo zāļu katalogā, jānodrošina, lai uz vietas būtu pieejami piemēroti alternatīvi līdzekļi, ar ko aizstāt tocilizumabu CRS ārstēšanā.

Pacienta izglītojošā programma

Lai informētu par un izskaidrotu pacientiem:

- ar Yescarta saistītu CRS un nopietnu neiroloģisku nevēlamo blakusparādību risku;
- nepieciešamību nekavējoties ziņot ārstējošajam ārstam par simptomiem;
- nepieciešamību uzturēties Yescarta saņemšanas vietas tuvumā vismaz 4 nedēļas pēc Yescarta infūzijas;
- nepieciešamību vienmēr nēsāt līdz pacienta brīdinājuma kartīti.

• **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums (PASS): lai izvērtētu drošuma profilu pēcreģistrācijas periodā, ieskaitot ilgtermiņa drošumu pacientiem ar B limfocītu ļaundabīgiem audzējiem, kas ārstēti ar aksikabtagēna ciloleicelu, pieteikuma iesniedzējam jāorganizē un jāiesniedz pētījums, pamatojoties uz reģistru	•Atjaunojamie ziņojumi: ikgadējie drošuma ziņojumi un starpposma ziņojumi ik pēc 5 gadiem •Galīgais ziņojums par pētījuma rezultātiem: 2038. gada decembris

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (KASETE)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yescarta 0,4 – 2×10^8 šūnu dispersija infūzijām
axicabtagene ciloleucel (CAR+ dzīvotspējīgas T šūnas)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Autologas T šūnas, transducētas ar retrovirālo vektoru, kas kodē himērisku anti-CD19 CD28/CD3-zeta antigēna receptoru (CAR), ar mērķa devu 2×10^6 anti-CD19 CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas/kg. Šīs zāles satur cilvēka izcelsmes šūnas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Cryostor CS10 (satur DMSO), cilvēka albumīns, nātrija hlorīds. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Dispersija infūzijām

Viens sterils infūziju maiss.

Saturs: aptuveni 68 ml šūnu dispersijas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Neapstarot.

Atkausējot viegli samaisiet maisa saturu.

NELIETOT leikocītu skaitu samazinošu filtru.

STOP! Pirms infūzijas pārbaudīt pacienta identitāti.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai autologai lietošanai.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt sasaldētu šķidrā slāpekļa tvaiku fāzē ≤ -150 °C.
Nesasaldēt atkārtoti.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes materiālu atkritumiem.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1299/001

13. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

Sērija:
Kite pacienta ID:
Pacienta papildu ID:
Pacienta vārds, uzvārds:
Pacienta dzimšanas datums:
SEC:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
INFŪZIJU MAISS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Yescarta, $0,4 - 2 \times 10^8$ šūnu dispersija infūzijām
axicabtagene ciloleucel (CAR+ dzīvotspējīgas T šūnas)
Tikai intravenozai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

Sērija:
Kite pacienta ID:
Pacienta papildu ID:
Pacienta vārds, uzvārds:
Pacienta dzimšanas datums:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

Viens sterils infūziju maiss
Saturs: aptuveni 68 ml šūnu dispersijas

6. CITA

Tikai autologai lietošanai.
Pārbaudīt pacienta ID.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Yescarta 0,4 – 2×10^8 šūnu dispersija infūzijām axicabtagene ciloleucel (CAR+ dzīvotspējīgas T šūnas)

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ārsts izsniegs Jums pacienta brīdinājuma kartīti. Rūpīgi izlasiet un ievērojiet tajā sniegtos norādījumus.
- Vienmēr, kad tiekaties ar ārstu vai medmāsu, vai dodieties uz slimnīcu, uzrādiet pacienta brīdinājuma kartīti.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Yescarta un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Yescarta saņemšanas
3. Kā lietot Yescarta
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Yescarta
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Yescarta un kādam nolūkam to lieto

Yescarta ir gēnu terapijas zāles, kuras lieto pieaugušajiem, lai ārstētu agresīvu difūzu lielo B šūnu limfomu (*diffuse large B-cell lymphoma* - DLBCL), primāro videnes lielo B šūnu limfomu (*primary mediastinal B-cell lymphoma* - PMBCL) un folikulāru limfomu (FL), kas skar limfātiskos audus (imūnās sistēmas sastāvdaļa), kas ietekmē baltās asins šūnas, ko sauc par B limfocītiem, un citus organisma orgānus. Audos uzkrājas pārāk daudz šo patoloģisko balto asins šūnu, un tas rada simptomus, ko Jums var novērot.

Zāles ir izgatavotas īpaši Jums, lai vienreizēji ievadītu modificētas Jūsu paša baltās asins šūnas.

2. Kas Jums jāzina pirms Yescarta saņemšanas

Jūs nedrīkstat saņemt Yescarta:

- ja Jums ir alerģija pret aksikabtagēna ciloleicelu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs nedrīkstat saņemt ārstēšanu, ko sauc par limfocītu skaitu samazinošu ķīmijterapiju, kas samazina balto asins šūnu skaitu asinīs (skatīt arī 3. punktu "Kā Yescarta Jums tiks ievadīta").

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Yescarta izgatavo no Jūsu baltajām asins šūnām, un šīs zāles drīkst dot tikai Jums (*autologā lietošana*).

Pirms Yescarta ievadīšanas Jums ir jāpastāsta ārstam, ja Jums ir:

- nervu sistēmas traucējumi (piemēram, krampji, insults vai atmiņas traucējumi);
- nieru darbības traucējumi;

- samazināts asins šūnu skaits;
- veikta cilmes šūnu transplantācija pēdējo 4 mēnešu laikā;
- plaušu, sirds darbības vai asinsspiediena (pazemināts vai paaugstināts) traucējumi;
- transplantāta atgrūšanas slimības pazīmes vai simptomi. Šī slimība sākas, kad transplantētās šūnas uzbrūk Jūsu organismam, izraisot tādus simptomus kā izsitumi, slikta dūša, vemšana, caureja un asins piejaukums fēcēs;
- simptomi, kas liecina par ļaundabīgā audzēja progresēšanu. Ja Jums ir limfoma, šie simptomi var būt drudzis, vājums, nakts svīšana, pēkšņa ķermeņa masas samazināšanās;
- infekcija. Infekcija tiks ārstēta pirms Yescarta infūzijas;
- B hepatīts, C hepatīts vai cilvēka imūndeficīta vīrusa (*human immunodeficiency virus* - HIV) infekcija.

Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums (vai Jūs neesat pārlicināts), konsultējieties ar ārstu pirms Yescarta ievadīšanas.

Pārbaudes un izmeklējumi

Pirms Yescarta ievadīšanas ārsts :

- pārbaudīs Jūsu plaušas, sirdi un asinsspiedienu;
- pārbaudīs, vai nav infekcijas pazīmes; jebkuru infekciju ārstēs pirms Yescarta saņemšanas.
- pārbaudīs, vai Jūsu audzējs nav progresējis;
- pārbaudīs, vai nav transplantāta atgrūšanas slimības, kas var sākties pēc transplantācijas;
- pārbaudīs urīnskābes līmeni asinīs un noteiks, cik daudz vēža šūnu ir Jūsu asinīs. Tas parādīs, vai Jums var attīstīties stāvoklis, ko sauc par audzēja sabrukšanas sindromu. Jums var iedot zāles, kas palīdzēs novērst šo stāvokli;
- pārbaudīs, vai nav B hepatīta, C hepatīta vai HIV infekcijas;
- pārbaudīs, vai esat vakcinēts iepriekšējo 6 nedēļu laikā vai plānojat vakcināciju nākamo pāris mēnešu laikā.

Pēc Yescarta saņemšanas

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums ir jebkas no turpmāk norādītā:

- drebuļi, izteikts nogurums, nespēks, reibonis, galvassāpes, klepus, elpas trūkums vai ātra sirdsdarbība, kas var būt stāvokļa, ko sauc par citokīnu atbrīvošanās sindromu, simptomi. Pēc ārstēšanas ar Yescarta mēriet temperatūru divas reizes dienā 3-4 nedēļas. Ja temperatūra ir paaugstināta, nekavējoties vērsieties pie ārsta;
- krampju lēkmes, trīce, runas traucējumi vai neskaidra runa, samaņas zudums vai nomākts apziņas stāvoklis, apjukums un dezorientācija, līdzsvara vai koordinācijas zudums;
- drudzis, kas var būt infekcijas simptoms;
- izteikts nogurums, nespēks un elpas trūkums, kas var būt sarkano asins šūnu trūkuma simptomi;
- pastiprināta asiņošana vai zilumu veidošanās, kas var liecināt par zemu šūnu, ko sauc par trombocītiem, līmeni asinīs;

Ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu asins šūnu skaitu, jo to skaits un citu asins sastāvdaļu skaits var samazināties.

Jūs nedrīkstat kļūt par asins, orgānu, audu un šūnu donoru.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai arī neesat pārlicināts), konsultējieties ar ārstu vai medmāsu pirms Yescarta saņemšanas. Ārstam var būt nepieciešamas veikt īpašus Jūsu aprūpes pasākumus Yescarta terapijas laikā.

Dažos gadījumos var nebūt iespējams uzsākt ieplānoto ārstēšanu ar Yescarta. Piemēram:

- ja Yescarta infūziju tiek atlikta vairāk par 2 nedēļām pēc tam, kad veikta sagatavojošā ķīmijterapija, Jums var būt nepieciešams saņemt papildu sagatavojošo ķīmijterapiju.

Bērni un pusaudži

Yescarta nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem, jo Yescarta šajā vecuma grupā nav pētīts.

Citas zāles un Yescarta

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Pirms Yescarta lietošanas pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja lietojat zāles, kas vājina imūno sistēmu, piemēram, kortikosteroīdus, jo šīs zāles var traucēt Yescarta iedarbībai.

Īpaši svarīgi ir neievadīt noteikta veida vakcīnas, kuras sauc par dzīvajām vakcīnām:

- sešu nedēļu laikā pirms īsa ķīmijterapijas kursa (limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas), kas nepieciešams organisma sagatavošanai pirms Yescarta šūnu ievadīšanas;
- Yescarta terapijas laikā;
- imūnās sistēmas atjaunošanās laikā pēc ārstēšanas.

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums nepieciešama vakcinācija.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Tas ir tādēļ, ka Yescarta ietekme uz grūtniecēm vai sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, nav zināma un tas var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam vai bērnam, kuru Jūs barojat ar krūti.

- Ja esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība pēc Yescarta terapijas, nekavējoties pastāstiet ārstam.
- Pirms terapijas uzsākšanas Jums veiks grūtniecības testu. Yescarta varat saņemt tikai tad, ja rezultāti liecina, ka Jums nav grūtniecības.

Pārrunājiet grūtniecību ar ārstu, ja esat saņēmusi Yescarta.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dažiem cilvēkiem pēc Yescarta ievadīšanas var būt nogurums, reibonis vai trīce. Ja novērojat šos simptomus, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet smagus mehānismus vismaz 8 nedēļas pēc infūzijas vai kamēr ārsts nepasaka, ka Jūs esat pilnīgi atveseļojies.

Yescarta satur nātriju, dimetilsulfoksīdu (DMSO) un atlieku gentamicīnu

Šīs zāles satur 300 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā infūzijas maisā. Tas ir līdzvērtīgi 15% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Šīs zāles satur DMOS un atlieku gentamicīnu, kas var radīt smagas alerģiskas reakcijas.

3. Kā lietot Yescarta

Yescarta Jums vienmēr ievadīs veselības aprūpes speciālists. To ievada pilienu (infūzijas) veidā vēnā (intravenozi).

- Tā kā Yescarta zāles gatavo no Jūsu baltajām asinīm šūnām, zāļu pagatavošanai no Jums tiks paņemtas šūnas. Ārsts paņems Jūsu asins paraugu, izmantojot vēnā ievietotu katetru (šo procedūru sauc par leikoferēzi). Daļu no baltajām asinīm šūnām atdala no asinīm, bet pārējās

asinis ievada atpakaļ vēnā. Šī procedūra var ilgt no 3 līdz 6 stundām, un var būt nepieciešams to atkārtot.

- Jūsu baltās asins šūnas tiek nosūtītas Yescarta pagatavošanai. Parasti nepieciešamas aptuveni 3 – 4 nedēļas, lai saņemtu Yescarta terapiju, bet laiks var atšķirties.

Zāles, kuras Jūs saņemsiet pirms Yescarta terapijas

30-60 minūtes pirms Yescarta saņemšanas Jūs varat saņemt citas zāles. Tas palīdz novērst infūzijas reakcijas un drudzi. Šīs citas zāles var būt:

- paracetamols;
- antihistamīna līdzekļi, piemēram, difenhidramīns.

Pirms Yescarta ievadīšanas Jūs saņemsiet citas zāles, piemēram, sagatavojošo ķīmijterapiju, kas ļaus Jūsu modificētajām baltajām asins šūnām, kas ietilpst Yescarta, organismā vairoties, kad zāles tiks ievadītas.

Ārsts vai medmāsa rūpīgi pārbaudīs, vai šīs zāles ir paredzētas Jums.

Kā Yescarta Jums tiks ievadīta

Yescarta Jums vienmēr ievadīs ārsts kvalificētā ārstniecības centrā.

- Yescarta ievada vienreizējā devā.
- Ārsts vai medmāsa Jums caur vēnā ievietotu katetru ievadīs vienreizēju Yescarta infūziju (intravenoza infūzija) aptuveni 30 minūšu laikā.

Jums ir jāsaņem Yescarta infūzija kvalificētā klīnikā, un Jūs izrakstīs tikai tad, kad ārsts uzskatīs, ka varat droši doties mājās. Ārsts var veikt asins analīzes, lai pārbaudītu, vai nav blakusparādību.

Pēc Yescarta ievadīšanas

- Ieplānojiet uzturēties klīnikas tuvumā, kurā Jūs saņēmat ārstēšanu, vismaz 4 nedēļas pēc Yescarta infūzijas. Ārsts ieteiks Jums atgriezties klīnikā katru dienu vismaz 10 dienas pēc infūzijas un izlems, vai Jums nepieciešams uzturēties slimnīcā pirmās 10 dienas pēc infūzijas. Tas nepieciešams, lai ārsts varētu pārlicināties par ārstēšanas efektivitāti un sniegt palīdzību blakusparādību gadījumā.

Ja nevarat ierasties noteiktajā laikā, pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu vai kvalificēto klīniku, lai vienotos par citu apmeklējuma laiku.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Yescarta var izraisīt ar imūno sistēmu saistītas blakusparādības, kas var būt smagas vai dzīvībai bīstamas un var izraisīt nāvi.

Ziņots par šādām Yescarta blakusparādībām.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Drudzis, drebuļi, pazemināts asinsspiediens, kas var izraisīt tādus simptomus kā reiboni, apreibuma sajūtu un šķidrumu plaušās, kas var būt smagi un letāli simptomi (visi simptomi, kas raksturo stāvokli, ko sauc par citokīnu atbrīvošanās sindromu).
- Neparasti mazs balto asins šūnu skaits, kas var paaugstināt infekciju risku.

- Samaņas zudums vai nomākts apziņas līmenis, apjukums vai atmiņas zudums smadzeņu darbības traucējumu dēļ, gribai nepakļauta drebēšana (trīce), pēkšņš apjukums ar nemieru, dezorientācija, halucinācijas vai aizkaitināmība (delīrijs).
- Sarkano asins šūnu (šūnas, kas transportē skābekli) skaita samazināšanās: simptomi var būt izteikts nogurums ar enerģijas izsīkumu.
- Izteikts nogurums.
- Mazs to šūnu skaits, kas veicina asins recēšanu (trombocitopēnija): simptomi var būt pārmērīga vai ilgstoša asiņošana vai zilumu veidošanās.
- Muskuļu un locītavu sāpes, muguras sāpes.
- Drudzis, drebuļi, kas var būt infekcijas pazīmes.
- Galvassāpes.
- Asins analīzēs konstatēts augsts urīnskābes vai cukura (glikozes) līmenis.
- Asins analīzēs konstatēts zems nātrijs vai fosfātu līmenis.
- Slikta dūša, aizcietējums, caureja, sāpes vēderā, vemšana.
- Samazināta ēstgriba.
- Zems asinsspiediens, reibonis.
- Elpas trūkums, klepus.
- Paātrināta sirdsdarbība.
- Neregulāra sirdsdarbība (aritmija).
- Asins analīzēs konstatēts zems imūnglobulīnu līmenis, kas var izraisīt infekcijas.
- Šķidrums uzkrāšanās audos (tūska), kā rezultātā var rasties pietūkums, ķermeņa masas pieaugums, apgrūtināta elpošana un samazināta urīna daudzuma izdalīšanās.
- Enerģijas vai spēka trūkums, muskuļu vājums, apgrūtinātas kustības, muskuļu spazmas.
- Ādas izsitumi vai ādas problēmas.
- Miega traucējumi.
- Paaugstināts asinsspiediens.

Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās asins analīzēs.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Sausa mute, dehidratācija, apgrūtināta rīšana.
- Sāpes plaukstās vai pēdās.
- Asins analīzēs konstatēts augsts bilirubīna līmenis.
- Asins analīzēs konstatēts zems albumīna, kālija vai kalcija līmenis.
- Zems skābekļa līmenis asinīs.
- Nieru mazspēja, kas izraisa šķidrums uzkrāšanos organismā un var būt nopietna vai dzīvībai bīstama.
- Pietūkums ekstremitātēs, šķidrums ap plaušām (izsvīdums pleirā).
- Izmainīta asins recēšanas spēja (koagulopātija): simptomi var būt pārmērīga vai ilgstoša asiņošana vai zilumu veidošanās.
- Redzes izmaiņas, kas apgrūtina lietu saskatīšanu (redzes traucējumi).
- Sāpes.
- Pēkšņa, negaidīta sirds apstāšanās (sirdsdarbības apstāšanās), kas ir nopietns un dzīvībai bīstams stāvoklis.
- Sirds mazspēja.
- Asins recekļi: simptomi var būt sāpes krūškurvī vai muguras augšdaļā, apgrūtināta elpošana, asiņu atklepošana vai krampjveida sāpes, pietūkums vienā kājā, silta un tumšāka āda ap sāpīgo apgabalu.
- Krampju lēkmes (krampji, tostarp krampji, kas var būt ilgstoši un dzīvību apdraudoši).
- Nespēja kustināt vienu ķermeņa pusi.
- Paaugstināta jutība: tādi simptomi kā izsitumi, nātrene, nieze, pietūkums un anafilakse.
- Garastāvokļa traucējumi.
- Deguna iekaisums.
- Vājums vai nespēja kustināt vienu ķermeņa pusi, kas apgrūtina ikdienas darbības, piemēram, ēšanu vai gērbšanos.
- Ķermeņa kustību kontroles zudums.
- Sejas muskuļu kustību zudums.
- Trauksme.
- Nespēja patstāvīgi elpot (elpošanas mazspēja).

- Ķermeņa masas samazināšanās.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Grūtības izprast skaitļus.
- Muskuļu audu sadalīšanās, kas izraisa muskuļu šķiedru izdalīšanos asinīs.
- Vismaz divu orgānu (piemēram, aknu, plaušu un nieru) nepareiza darbība, kam nepieciešama medicīniska ārstēšana un/vai procedūras, lai atjaunotu normālu orgānu darbību.
- Muguras smadzeņu iekaisums un pietūkums, kas var izraisīt daļēju vai pilnīgu ekstremitāšu un ķermeņa paralīzi.
- Visu četru ekstremitāšu paralīze.
- Smaga sistēmiska iekaisuma stāvoklis.

Ja Jums rodas kāda no iepriekšminētajām blakusparādībām, nekavējoties pastāstiet ārstam. Nemēģiniet patstāvīgi ārstēt simptomus ar citām zālēm.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Yescarta

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai ārstiem.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma marķējuma un infūzijas maisa.

Uzglabāt sasaldētu šķidrā slāpekļa tvaika fāzē $\leq -150^{\circ}\text{C}$ līdz atkausēšanai pirms lietošanas. Nesasaldēt atkārtoti.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Yescarta satur

- Aktīvā viela ir aksikabtagēna ciloleicels. Katram pacientam specifisks viens Yescarta infūzijas maiss satur anti-CD19 CAR T šūnu dispersiju aptuveni 68 ml, kas paredzēta mērķa devai 2×10^6 anti-CD19 CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas/kg.
- Citas sastāvdaļas (palīgvielas) ir: Cryosstor CS10 (satur DMSO), nātrija hlorīds, cilvēka albumīns. Skatīt 2. punktu "Yescarta satur nātriju, dimetilsulfoksīdu (DMSO) un atlieku gentamicīnu".

Šīs zāles satur ģenētiski modificētas cilvēka asins šūnas.

Yescarta ārējais izskats un iepakojums

Yescarta ir dzidra līdz necaurspīdīga, balta līdz sarkana šūnu dispersija infūzijai, ko piegādā infūziju maisā, kas atsevišķi iepakots metāla kasetē. Viens infūzijas maiss satur aptuveni 68 ml šūnu dispersijas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tel/Tél: + 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 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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē www.ema.europa.eu. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Ļoti svarīgi ir izlasīt visu šīs procedūras saturu pirms Yescarta ievadīšanas.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Yescarta iestādē jāpārvadā noslēgtās, neplīstošās, pret noplūdi drošās tvertnēs.

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Veselības aprūpes speciālistiem, kas rīkojas ar Yescarta, ir jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi (jāvalkā cimdi un acu aizsargi), lai nepieļautu iespējamu infekcijas slimību pārvešanu.

Darba virsmas un materiāli, kas varētu būt bijuši saskarē ar Yescarta, jānotīra, ievērojot vietējās vadlīnijas par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes materiālu atkritumiem.

Sagatavošanās pirms ievadīšanas

- Pārbaudiet, vai pacienta identitāte (ID) atbilst pacienta identifikatoram uz Yescarta kasetes.
- Yescarta maisu nedrīkst izņemt no metāla kasetes, ja informācija uz konkrētā pacienta marķējuma neatbilst paredzētajam pacientam.
- Kad pacienta identitāte ir apstiprināta, Yescarta maisu izņemiet no metāla kasetes.
- Pārbaudiet, vai pacienta informācija uz metāla kasetes marķējuma atbilst informācijai uz maisa marķējuma. Pirms atkausēšanas pārbaudiet, vai zāļu maiss nav bojāts. Ja maiss ir bojāts, rīkojieties saskaņā ar vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes materiālu atkritumiem no cilvēkiem (vai nekavējoties sazinieties ar uzņēmumu Kite).

Atkausēšana

- Infūzijas maisu ievietojiet otrā maisā.
- Atkausējiet Yescarta aptuveni 37°C temperatūrā, izmantojot ūdens vannu vai sauso atkausēšanas metodi, līdz infūzijas maisā vairs nav redzams ledus. Uzmanīgi samaisiet maisa saturu, lai izkliedētu šūnu materiāla kunkuļus. Ja ir redzami šūnu kunkuļi, turpiniet uzmanīgi maisīt maisa saturu. Nelielus šūnu materiāla kunkuļus var izkliedēt, uzmanīgi grozot maisu rokās. Yescarta pirms infūzijas nedrīkst mazgāt, centrifugēt un/vai suspendēt jaunā barotnē. Atkausēšana aizņem aptuveni 3 – 5 minūtes.
- Pēc atkausēšanas Yescarta ir stabils istabas temperatūrā (no 20 °C līdz 25 °C) līdz 3 stundām.
- Tomēr Yescarta infūzija jāuzsāk 30 minūšu laikā pēc atkausēšanas pabeigšanas.

NELIETOT leikocītu skaitu samazinošu filtru.

Lietošana

- Zāles jāievada kvalificētā ārstniecības iestādē, un tas jā dara ārstam (-iem), kuram ir pieredze hematoloģisku ļaundabīgu audzēju ārstēšanā un kurš ir apmācīts (-i) Yescarta ievadīšanā un pacientu ārstēšanā.
- Nodrošiniet, lai pirms infūzijas un atveseļošanās periodā būtu pieejama vismaz 1 tocilizumaba deva katram pacientam un neatliekamās palīdzības aprīkojums. Slimnīcām jābūt pieejamai vienai papildu tocilizumaba devai 8 stundu laikā pēc katras iepriekšējās devas ievadīšanas. Izņēmuma gadījumā, kad tocilizumabs nav pieejams saistībā ar tā trūkumu, kas reģistrēts Eiropas Zāļu aģentūras trūkstošo zāļu katalogā, nodrošiniet, lai uz vietas būtu pieejami piemēroti alternatīvi līdzekļi, ar ko aizstāt tocilizumabu CRS ārstēšanā.
- Pārbaudiet, vai pacienta identitāte atbilst pacienta identifikatoriem uz infūzijas maisa.
- Yescarta ir paredzēta tikai autologai lietošanai.
- Yescarta jāievada intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā, izmantojot lateksu nesaturošu intravenozo sistēmu bez leikocītu skaitu samazinoša filtra, vai nu ar gravitātes, vai peristaltiskā sūkņa palīdzību.
- Yescarta infūzijas laikā uzmanīgi sakratiet maisu, lai novērstu šūnu kunkuļu veidošanos. Jāievada visu infūzijas maisu saturs.

- Sistēmas uzpildīšanai pirms infūzijas, kā arī skalošanai pēc infūzijas jāizmanto sterils nātrijs hlorīda 9 mg/ml (0,9%) (0,154 mmol nātrijs/ml) šķīdums injekcijām. Kad viss Yescarta daudzums ir ievadīts, infūzijas maiss jāskalo ar 10–30 ml nātrijs hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, atkal uzpildot sistēmu, lai nodrošinātu, ka pacientam tiek ievadīts pēc iespējas vairāk šūnu.

Nejauša saskare

Nejaušas saskares gadījumā jāievēro vietējās vadlīnijas ar rīkošanos ar cilvēka izcelsmes materiāliem. Darba virsmas un materiāli, kas varētu būt saskārušies ar Yescarta, jāattīra ar atbilstošu dezinfekcijas līdzekli.

Piesardzības pasākumi, kas jāievēro zāļu iznīcināšanā

Neizlietotās zāles un visi izmantotie materiāli, kas ir bijuši saskarē ar Yescarta (cietie un šķīdrie atkritumi), jāpārstrādā un jāiznīcina kā iespējami infekciozitatkritumi, ievērojot vietējās vadlīnijas par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes materiālu atkritumiem.