

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Yescarta 0,4 – 2 x 10⁸ celler infusjonsvæske, dispersjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

Yescarta (aksikabtagenciloleucel) er en CD19-rettet immunterapi med genmodifiserte autologe T-celler. Ved produksjon av Yescarta, blir pasientens egne T-celler høstet og genmodifisert *ex vivo* ved retroviral transduksjon, til å uttrykke en kimer antigenreseptor (CAR), som består av en murin anti-CD19 enkeltkjedet variabel del koblet til CD28 kostimulerende domene og CD3-zeta signaldomene. Anti-CD19 CAR-positive levedyktige T-celler ekspanderes og infunderes tilbake i pasienten, der de kan gjenkjenne og eliminere målceller som uttrykker CD19.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Hver pasientspesifikke infusjonspose med Yescarta til engangsbruk inneholder en dispersjon med anti-CD19 CAR-positive levedyktige T-celler i omtrent 68 ml til en måldose på 2 x 10⁶ anti-CD19 CAR T-celler/kg kroppsvekt (område: 1 x 10⁶ – 2 x 10⁶ celler/kg), med maksimalt 2 x 10⁸ anti-CD19 CAR T-celler.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver pose med Yescarta inneholder 300 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, dispersjon.

Klar til ugjennomsiktig, hvit til rød dispersjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Yescarta er indisert til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktær diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL), etter to eller flere linjer med systemisk behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Yescarta må administreres i en kvalifisert klinisk setting.

Behandling med Yescarta skal startes opp under ledelse og overvåking av helsepersonell med erfaring i behandling av maligne blodsykdommer og med opplæring innen administrasjon og håndtering av pasienter som behandles med Yescarta. Minst én dose av tocilizumab til bruk i tilfelle

cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) og akuttutstyr må være tilgjengelig før infusjon av Yescarta. Behandlingsstedet må ha tilgang til en ekstra dose av tocilizumab innen 8 timer etter hver foregående dose.

Dosering

Yescarta er kun beregnet til autolog bruk (se pkt. 4.4).

En enkeltdose av Yescarta inneholder 2×10^6 CAR-positive levedyktige T-celler per kg kroppsvekt (eller maksimalt 2×10^8 CAR-positive levedyktige T-celler for pasienter som veier 100 kg eller mer) i omtrent 68 ml dispersjon i en infusjonspose.

Tilgjengeligheten av Yescarta må bekreftes før oppstart av lymfodepleterende regime.

Forberedende behandling (lymfodepleterende kjemoterapi)

- Et lymfodepleterende kjemoterapiregime med syklofosamid 500 mg/m^2 gitt intravenøst og fludarabin 30 mg/m^2 gitt intravenøst skal administreres på dag 5, 4 og 3 før infusjon av Yescarta.

Premedisinering

- Paracetamol 500-1000 mg gitt oralt og difenhydramin 12,5-25 mg gitt intravenøst eller oralt (eller tilsvarende) omtrent 1 time før infusjon av Yescarta anbefales.
- Profylaktisk bruk av systemiske kortikosteroider anbefales ikke da de kan påvirke aktiviteten til Yescarta.

Overvåkning

- Pasientene skal overvåkes daglig de første 10 dagene etter infusjon for tegn og symptomer på potensielt CRS, nevrologiske hendelser og annen toksisitet. Leger skal vurdere sykehusinnleggelse de første 10 dagene etter infusjon eller ved første tegn eller symptomer på CRS og/eller nevrologiske hendelser.
- Etter de første 10 dagene etter infusjonen skal pasienten overvåkes i henhold til legens vurdering.
- Pasientene skal instrueres om å oppholde seg i nærheten av et kvalifisert behandlingssted i minst 4 uker etter infusjon.

Spesielle populasjoner

Pasienter med humant immunsviktvirus (hiv), hepatitt B-virus (HBV) og hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon

Det finnes ingen klinisk erfaring hos pasienter med aktiv hiv-, HBV- eller HCV-infeksjon.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Yescarta hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre

Ingen dosejustering kreves hos pasienter ≥ 65 år. Effekten var den samme som i den samlede behandlede pasientpopulasjonen.

Administrasjonsmåte

Yescarta skal administreres ved intravenøs infusjon.

Yescarta må ikke utsettes for bestråling. Bruk IKKE et filter til leukoreduksjon.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av legemidlet

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte humane blodceller. Helsepersonell som håndterer Yescarta skal ta relevante forholdsregler (bruk av hansker og briller) for å unngå potensiell overføring av smittsomme sykdommer.

Tilberedning av Yescarta

- Verifiser at pasientens identitet (ID) samsvarer med pasientopplysningene på Yescarta-kassetten.
- Yescarta-posen må ikke tas ut av kassetten dersom informasjonen på den pasientspesifikke etiketten ikke samsvarer med den tiltenkte pasienten.
- Når pasient-ID er bekreftet, ta Yescarta-posen ut av kassetten.
- Kontroller at pasientinformasjonen på kassetetiketten samsvarer med informasjonen på poseetiketten.
- Inspiser legemiddelposen for skader på beholderen før den tines. Dersom posen er ødelagt, følg de lokale retningslinjene (eller kontakt Kite umiddelbart).
- Plasser infusjonsposen i en annen steril pose eller i henhold til lokale retningslinjer.
- Tin Yescarta ved omtrent 37 °C enten i vannbad eller ved tørr tinemetode helt til det ikke er synlig is i infusjonsposen. Bland forsiktig innholdet i posen for å løse opp klumper av cellulært materiale. Dersom det er synlige celleklumper i posen, fortsett å blande innholdet i posen forsiktig. Små klumper av cellulært materiale skal løses opp ved forsiktig manuell blanding. Yescarta skal ikke vaskes, sentrifugeres og/eller re-suspenderes i annet medium før infusjon. Tining skal ta omtrent 3 til 5 minutter.
- Etter tining er Yescarta stabil ved romtemperatur (20 °C - 25 °C) i opptil 3 timer.

Administrering

- Kun til autolog bruk.
- Tocilizumab og akuttutstyr skal være tilgjengelig før infusjon og i overvåkningsperioden.
- Et filter til leukoreduksjon må ikke brukes.
- Det anbefales å administrere Yescarta via sentralvenøs tilgang.
- Verifiser på nytt at pasient-ID samsvarer med pasientopplysningene på Yescarta- posen.
- Skyll slangene med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (0,154 mmol natrium per ml) før infusjon.
- Infunder alt innholdet i posen med Yescarta i løpet av 30 minutter ved enten gravitasjon eller en peristaltisk pumpe. Yescarta er stabil i romtemperatur i opptil 3 timer etter tining.
- Beveg posen forsiktig under infusjon av Yescarta for å forhindre at det dannes celleklumper.
- Etter at alt innholdet i posen er infundert, skyll slangene med samme infusjonshastighet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (0,154 mmol natrium per ml) for å sikre at all Yescarta blir infundert.

For forholdsregler for destruksjon, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kontraindikasjoner for lymfodepleterende kjemoterapi må vurderes.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten skal legemidlets navn, batchnummer og navnet til den behandlede pasienten oppbevares i en periode på 30 år.

Generelt

På grunn av risikoene som er forbundet med Yescarta-behandling, skal infusjon utsettes hvis en pasient har én av følgende tilstander:

- Pågående alvorlige bivirkninger (spesielt lungereaksjoner, hjertereaksjoner eller hypotensjon), inkludert fra tidligere kjemoterapi.
- Aktiv ukontrollert infeksjon.
- Aktiv transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD).

Pasienter som behandles med Yescarta skal ikke donere blod, organer, vev og celler til transplantasjon.

Yescarta er kun indisert til autolog bruk og må ikke administreres til andre pasienter. Før infusjon må det kontrolleres at pasientens identitet samsvarer med pasientopplysningene på Yescarta-infusjonsposen og kassetten. Yescarta skal ikke infunderes dersom informasjonen på den pasientspesifikke etiketten ikke samsvarer med den tiltenkte pasienten.

Samtidig sykdom

Pasienter med aktiv CNS-sykdom eller utilstrekkelig nyre-, lever-, lunge- eller hjertefunksjon er sannsynligvis mer utsatt for konsekvensene av bivirkningene beskrevet nedenfor, og krever spesiell oppmerksomhet.

Primært sentralnervesystem (CNS)-lymfom

Det finnes ingen erfaring med bruk av Yescarta hos pasienter med primært CNS-lymfom. Derfor har risiko/nytte-forholdet av Yescarta ikke blitt fastslått hos denne populasjonen.

Cytokinfri frigjøringsyndrom (CRS)

Nesten alle pasientene opplevde en viss grad av CRS. Alvorlig CRS, inkludert livstruende og dødelige reaksjoner, var svært vanlig med Yescarta, og oppsto 1 til 12 dager etter infusjon (se pkt. 4.8). CRS håndteres etter legens skjønn ut fra pasientens kliniske tilstand og i henhold til behandlingsalgoritmene for CRS oppgitt i tabell 1. Behandling basert på interleukin-6 (IL-6)-reseptorhemmer, slik som tocilizumab, har blitt administrert ved moderat og alvorlig CRS forbundet med Yescarta.

Minst én dose av tocilizumab per pasient må være tilgjengelig for administrasjon før Yescarta-infusjon. Behandlingsstedet må ha tilgang til en ekstra dose av tocilizumab innen 8 timer etter hver foregående dose.

Pasientene skal overvåkes daglig for tegn og symptomer på CRS i minst 10 dager etter infusjonen ved det kvalifiserte behandlingsstedet. Etter de første 10 dagene etter infusjon, skal pasienten overvåkes i henhold til legens vurdering.

Pasientene skal rådes til å oppholde seg i nærheten av et kvalifisert behandlingssted i minst 4 uker etter infusjonen, og til å søke legehjelp umiddelbart dersom tegn eller symptomer på CRS skulle oppstå. Det er utviklet behandlingsalgoritmer for å lindre noen av CRS-symptomene som pasienter som får Yescarta opplever. Disse inkluderer bruk av tocilizumab eller tocilizumab og kortikosteroider ved moderat, alvorlig og livstruende CRS som oppsummert i tabell 1. Pasienter som opplever CRS av grad 2 eller høyere (f.eks. hypotensjon, som ikke responderer på væsker, eller hypoksi som krever oksygentilskudd) skal overvåkes med kontinuerlig hjerteteleometri og pulsoksymetri. Hos pasienter som opplever alvorlig CRS, vurderes utføring av ekkokardiogram for å vurdere hjertefunksjonen. Ved alvorlig eller livstruende CRS, vurderes symptomatisk intensivbehandling.

Yescarta skal ikke administreres til pasienter med aktive infeksjoner eller inflammatorisk sykdom før disse tilstandene er over.

CRS har vært forbundet med terminal organdysfunksjon (f.eks. i lever, nyre, hjerte og lunge). I tillegg kan forverring av underliggende organsykdom oppstå i forbindelse med CRS. Pasienter med medisinsk signifikant hjertedysfunksjon skal behandles i henhold til standard intensivbehandling og tiltak som ekkokardiografi skal vurderes.

Diagnostisering av CRS krever at alternative årsaker til systemisk inflammatorisk respons, inkludert infeksjon, utelukkes. Ved eventuell febril nøytropeni, evaluer med tanke på infeksjon og administrer bredspektrede antibiotika, væsker og annen symptomatisk behandling som medisinsk indisert.

Evaluer med tanke på hemofagocytisk lymfocytose/makrofagaktiveringssyndrom (HLH/MAS) skal vurderes hos pasienter med alvorlig eller ikke-responderende CRS.

Yescarta fortsetter å ekspandere og foreligge etter administrering av tocilizumab og kortikosteroider. Tumornekrosefaktor (TNF)-antagonister anbefales ikke til behandling av Yescarta-relatert CRS.

Tabell 1: Gradering av CRS og behandlingsveiledning

CRS-grad (a)	Tocilizumab	Kortikosteroider
Grad 1 Symptomene krever symptomatisk behandling (f.eks. feber, kvalme, fatigue, hodepine, myalgi, uvelhet).	N/A	N/A
Grad 2 Symptomene krever og responderer på moderat intervensjon. Oksygenbehov lavere enn 40 % FiO ₂ eller hypotensjon som responderer på væsker eller lav dose av en vasopressor eller grad 2 organtoksisitet (b).	Administrer tocilizumab (c) 8 mg/kg intravenøst i løpet av 1 time (må ikke overstige 800 mg). Gjenta tocilizumab hver 8. time etter behov dersom pasienten ikke responderer på intravenøse væsker eller økt oksygentilførsel. Begrens til maksimalt 3 doser i løpet av 24 timer, maksimalt totalt 4 doser hvis det ikke er noen klinisk bedring av tegn og symptomer på CRS. Ved manglende respons på den andre eller senere doser av tocilizumab, vurder andre tiltak for behandling av cytokinfrigjøringsyndrom.	Behandles som grad 3 dersom ingen bedring i løpet av 24 timer etter oppstart med tocilizumab.
Grad 3 Symptomene krever og responderer på aggressiv intervensjon. Oksygenbehov større enn eller lik 40 % FiO ₂ eller hypotensjon som krever høy dose av eller flere vasopressorer eller grad 3 organtoksisitet eller grad 4 transaminitt.	Som grad 2	Administrer metylprednisolon 1 mg/kg intravenøst to ganger daglig eller tilsvarende deksametason (f.eks 10 mg intravenøst hver 6. time). Fortsett med kortikosteroider til tilstanden er grad 1 eller mindre, deretter nedtrapping over 3 dager. Behandles som grad 4 (nedenfor), hvis det ikke er noen bedring.
Grad 4 Livstruende symptomer. Behov for respirator eller kontinuerlig venovenøs hemodialyse eller grad 4 organtoksisitet (ekskludert transaminitt).	Som grad 2	Administrer metylprednisolon 1000 mg intravenøst daglig i 3 dager. Ved bedring behandles det som ovenfor. Vurder andre immunsuppressiva dersom ingen bedring eller ved forverret tilstand.

N/A = ikke tilgjengelig/ikke relevant

(a) Lee et al 2014.

(b) Se tabell 2 for behandling av nevrologiske bivirkninger.

(c) Se preparatomtalen for tocilizumab for nærmere detaljer.

Nevrologiske bivirkninger

Alvorlige nevrologiske bivirkninger er blitt observert som svært vanlige hos pasienter behandlet med Yescarta, og kan være livstruende eller dødelige (se pkt. 4.8). Pasienter med tidlige CNS-sykdommer som krampeanfoll eller cerebrovaskulær iskemi kan ha økt risiko. Dødelige og alvorlige tilfeller av cerebralt ødem er rapportert hos pasienter behandlet med Yescarta. Pasientene skal overvåkes for tegn og symptomer på nevrologiske bivirkninger (tabell 2). Pasienter skal overvåkes minst daglig for tegn og symptomer på nevrologisk toksisitet i 10 dager etter infusjonen ved det kvalifiserte behandlingsstedet. Etter de første 10 dagene etter infusjonen, skal pasienten overvåkes i henhold til legens vurdering. Råd pasientene til å oppholde seg i nærheten av et kvalifisert behandlingssted i minst 4 uker etter infusjonen og oppsøke legehjelp umiddelbart, dersom tegn eller symptomer på nevrologisk toksisitet skulle oppstå. Overvåkning av vitale tegn og organfunksjoner skal vurderes i henhold til reaksjonens alvorlighetsgrad.

Pasienter som opplever nevrologisk toksisitet av grad 2 eller høyere skal overvåkes med kontinuerlig hjerteteleometri og pulsoksymetri. Gi symptomatisk intensivbehandling ved alvorlig eller livstruende nevrologisk toksisitet. Ikke-sederende antiepileptika bør overveies som klinisk indisert ved bivirkninger av grad 2 eller høyere. Det er utviklet behandlingsalgoritmer for å lindre de nevrologiske bivirkningene hos pasienter som får Yescarta. Disse inkluderer bruk av tocilizumab (ved samtidig CRS) og/eller kortikosteroider ved moderat, alvorlig eller livstruende CRS som oppsummert i tabell 2.

Tabell 2: Gradering av nevrologiske bivirkninger og behandlingsveiledning

Vurdering av grad	Samtidig CRS	Ingen samtidig CRS
Grad 2	Administrer tocilizumab som angitt i tabell 1 for behandling av CRS grad 2. Dersom ingen bedring i løpet av 24 timer etter oppstart med tocilizumab, administrer deksametason 10 mg intravenøst hver 6. time dersom det ikke allerede tas andre kortikosteroider. Fortsett med deksametason til tilstanden er grad 1 eller mindre, deretter nedtrapping over 3 dager.	Administrer deksametason 10 mg intravenøst hver 6. time. Fortsett med deksametason til tilstanden er grad 1 eller mindre, deretter nedtrapping over 3 dager.
	Vurder ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfallsprofylakse.	
Grad 3	Administrer tocilizumab som angitt i tabell 1 for behandling av CRS grad 2. Administrer i tillegg deksametason 10 mg intravenøst sammen med første dose av tocilizumab og gjenta hver 6. time. Fortsett med deksametason til tilstanden er grad 1 eller mindre, deretter nedtrapping over 3 dager.	Administrer deksametason 10 mg intravenøst hver 6. time. Fortsett med deksametason til tilstanden er grad 1 eller mindre, deretter nedtrapping over 3 dager.
	Vurder ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfallsprofylakse.	
Grad 4	Administrer tocilizumab som angitt i tabell 1 for behandling av CRS grad 2. Administrer 1000 mg metylprednisolon intravenøst daglig sammen med første dose av tocilizumab, og fortsett med 1000 mg metylprednisolon intravenøst daglig i ytterligere 2 dager. Ved bedring behandles det som ovenfor.	Administrer 1000 mg metylprednisolon intravenøst daglig i 3 dager. Ved bedring behandles det som ovenfor.
	Vurder ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfallsprofylakse.	

Infeksjoner og febril nøytropeni

Alvorlige infeksjoner er blitt observert som svært vanlige med Yescarta (se pkt. 4.8). Pasientene skal overvåkes for tegn og symptomer på infeksjon før, under og etter infusjon med Yescarta, og behandles hensiktsmessig. Profylaktiske antimikrobielle legemidler skal administreres i henhold til institusjonens standard retningslinjer.

Febril nøytropeni er blitt observert hos pasienter etter Yescarta-infusjon (se pkt. 4.8) og kan oppstå sammen med CRS. Ved eventuell febril nøytropeni evaluer med tanke på infeksjon og administrer bredspektret antibiotika, væsker og annen symptomatisk behandling som indisert medisinsk.

HBV-reakivering

HBV-reakivering, som i noen tilfeller fører til fulminant hepatitt, leversvikt og død, kan forekomme hos pasienter som behandles med legemidler mot B-celler. Screening for HBV, HCV og hiv skal utføres i samsvar med kliniske retningslinjer før høsting av celler til produksjon av Yescarta.

Langvarig cytopeni

Pasienter kan ha cytopeni i flere uker etter lymfodepleterende kjemoterapi og infusjon av Yescarta. Langvarig cytopeni av grad 3 eller høyere var svært vanlig etter infusjon med Yescarta og inkluderte trombocytopeni, nøytropeni og anemi. Overvåk blodbildet etter infusjon med Yescarta.

Hypogammaglobulinemi

B-celleaplasti som fører til hypogammaglobulinemi kan oppstå hos pasienter som blir behandlet med Yescarta. Hypogammaglobulinemi har svært ofte blitt observert hos pasienter som behandles med Yescarta. Immunoglobulinnivåene skal overvåkes etter behandling med Yescarta og det skal tas forholdsregler for infeksjon, antibiotikaprofylakse og immunoglobulinstatning.

Overfølsomhetsreaksjoner

Allergiske reaksjoner kan forekomme ved infusjon av Yescarta. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi, kan skyldes dimetylsulfoksid (DMSO) eller rester av gentamicin i Yescarta.

Sekundære maligniteter

Pasienter som behandles med Yescarta kan utvikle sekundære maligniteter. Overvåk pasientene for sekundære maligniteter resten av livet. I tilfelle en sekundær malignitet oppstår, ta kontakt med produsenten for å få instruksjoner om pasientprøver som skal innhentes for testing.

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS, som kan være alvorlig, har av og til blitt observert. For å minimere risikoen for TLS, skal pasienter med forhøyet urinsyre eller høy tumorbelastning få allopurinol, eller en alternativ profylakse før Yescarta-infusjon. Tegn og symptomer på TLS skal overvåkes og hendelser håndteres i henhold til standard retningslinjer.

Tidligere anti-CD19-behandling

Det finnes begrenset erfaring med Yescarta hos pasienter som er eksponert for tidligere CD19-rettet behandling. Yescarta anbefales ikke hvis pasienten har hatt tilbakefall med CD19-negativ sykdom etter tidligere anti-CD19-behandling.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 300 mg natrium per infusjon. Dette tilsvarer 15 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med Yescarta.

Levende vaksiner

Sikkerhet ved immunisering med levende virusvaksiner under eller etter behandling med Yescarta har ikke blitt undersøkt. Vaksinerings med levende virusvaksiner anbefales ikke i minst 6 uker før oppstart med lymfodepleterende kjemoterapi, under behandling med Yescarta og frem til restituering av immunsystemet etter behandling med Yescarta.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide/prevensjon

Graviditetsstatus hos fertile kvinner må undersøkes før oppstart av behandling med Yescarta.

Se preparatomtalen for den lymfodepleterende kjemoterapien angående informasjon om behovet for sikker prevensjon hos pasienter som får lymfodepleterende kjemoterapi.

Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å gi anbefalinger med hensyn til hvor lenge prevensjon må brukes etter behandling med Yescarta.

Graviditet

Det finnes ingen tilgjengelige data på bruk av Yescarta hos gravide kvinner. Ingen reproduksjons- eller utviklingstoksisitetsstudier hos dyr er blitt utført med Yescarta, for å vurdere om det kan forårsake fosterskader ved bruk hos gravide kvinner (se pkt. 5.3).

Det er ikke kjent om Yescarta kan overføres til fosteret. Basert på virkningsmekanismen kan de transfekterte cellene, dersom de passerer placenten, forårsake fostertoksitet inkludert B-cellelymfocytopeni. Yescarta er derfor ikke anbefalt hos kvinner som er gravide eller hos kvinner som kan bli gravide og ikke bruker prevensjon. Gravide kvinner skal informeres om de potensielle risikoene for fosteret. Graviditet etter Yescarta-behandling bør diskuteres med behandelende lege.

Måling av immunoglobulinnivåer og B-celler hos nyfødte av mødre behandlet med Yescarta skal vurderes.

Amming

Det er ukjent om Yescarta blir skilt ut i morsmelk hos mennesker eller overført til spedbarn som ammes. Kvinner som ammer skal informeres om den mulige risikoen for spedbarn som ammes.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige kliniske data om effekten av Yescarta på fertilitet. Effekter på fertilitet hos hanner og hunner er ikke blitt undersøkt i dyrestudier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Yescarta har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. På grunn av potensialet for nevrologiske hendelser, inkludert endret mental status eller krampeanfallet, skal pasienter avstå fra å kjøre bil eller bruke tunge eller potensielt farlige maskiner i minst 8 uker etter infusjon eller til nevrologiske bivirkninger er opphørt.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsdataene beskrevet i dette avsnittet, gjenspeiler eksponering for Yescarta i ZUMA-1, en fase I/II-studie hvor 108 pasienter med residivert/refraktær B-celle non-Hodgkins lymfom (NHL) fikk CAR-positive T-celler basert på en anbefalt dose som var vektbasert. Median oppfølgingsvarighet var 27,4 måneder.

De mest signifikante og hyppigste bivirkningene var CRS (93 %), encefalopati (58 %) og infeksjoner (39 %).

Alvorlige bivirkninger forekom hos 56 % av pasientene. De vanligste alvorlige bivirkningene inkluderte encefalopati (22 %), uspesifiserte patogeninfeksjoner (16 %), bakterieinfeksjoner (6 %), febril nøytropeni (6 %), virusinfeksjoner (5 %) og pyreksi (5 %).

De vanligste bivirkningene av grad 3 eller høyere inkluderte encefalopati (31 %), uspesifiserte patogeninfeksjoner (19 %), CRS (11 %), bakterieinfeksjoner (9 %), afasi (7 %), virusinfeksjoner (6 %), delirium (6 %), hypotensjon (6 %) og hypertensjon (6 %).

Bivirkningstabell

Rapporterte bivirkninger fra kliniske studier og etter markedsføring er oppført nedenfor. Bivirkningene er presentert etter organklassesystem og frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Innen hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3: Bivirkninger identifisert med Yescarta

Organklassesystem (SOC)	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
	Svært vanlige	Uspesifiserte patogeninfeksjoner Virusinfeksjoner Bakterieinfeksjoner
	Vanlige	Soppinfeksjoner
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
	Svært vanlige	Leukopeni Nøytropeni Anemi Trombocytopeni
	Vanlige	Koagulopati
Forstyrrelser i immunsystemet		
	Svært vanlige	Cytokinfrigjøringsyndrom Hypogammaglobulinemi
	Vanlige	Overfølsomhet Hematofagisk histiocytose

Organklasser (SOC)	Frekvens	Bivirkninger
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
	Svært vanlige	Dehydrering Nedsatt appetitt Hypofosfæmi Hyponatremi Vekttap
	Vanlige	Hypokalsemi Hypoalbuminemi
Psykiatriske lidelser		
	Svært vanlige	Delirium Angst
	Vanlige	Søvnløshet
Neurologiske sykdommer		
	Svært vanlige	Encefalopati Hodepine Tremor Svimmelhet Afasi
	Vanlige	Ataksi Nevropati Krampeanfallet Dyskalkuli Myokloni
	Mindre vanlige	Ryggmargsødem Myelitt Kvadriplegi
Hjertesykdommer		
	Svært vanlige	Takykardi Arytmi
	Vanlige	Hjertestans Hjertesvikt
Karsykdommer		
	Svært vanlige	Hypotensjon Hypertensjon
	Vanlige	Trombose Kapillærlekkasjesyndrom
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
	Svært vanlige	Hoste Dyspne Hypoksi Pleuravæske
	Vanlige	Lungeødem
Gastrointestinale sykdommer		
	Svært vanlige	Diaré Kvalme Oppkast Forstoppelse Magesmerter Munntørhet
	Vanlige	Dysfagi*
Hud- og underhudssykdommer		
	Vanlige	Utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
	Svært vanlige	Motorisk dysfunksjon Smerte i ekstremitetene Ryggsmerter Artralgi Muskelsmerter
Sykdommer i nyre og urinveier		
	Vanlige	Nyresvikt

Organklasser (SOC)	Frekvens	Bivirkninger
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
	Svært vanlige	Fatigue Pyreksi Ødem Frysninger
Undersøkelser		
	Svært vanlige	Økt alaninaminotransferase Økt aspartataminotransferase
	Vanlige	Økt bilirubin

Kun cytopenier som resulterte i (i) ny eller forverret klinisk sekvele eller (ii) som krevde behandling eller (iii) justering i gjeldende behandling, er inkludert i tabell 3.

* Dysfagi er rapportert ved samtidig neurologisk toksisitet og encefalopati

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS)

CRS oppsto hos 93 % av pasientene. Elleve prosent (11 %) av pasientene opplevde CRS av grad 3 eller høyere (alvorlig, livstruende og dødelige). Median tid til utbrudd var 2 dager (område: 1 til 12 dager) og median varighet var 7 dager (område: 2 til 29 dager). Nittiåtte prosent (98 %) av pasientene ble friske av CRS.

De vanligste tegn eller symptomer forbundet med CRS inkluderte pyreksi (83 %), hypotensjon (44 %), takykardi (24 %), hypoksi (23 %) og frysninger (20 %). Alvorlige bivirkninger som kan knyttes til CRS inkluderte akutt nyresvikt, atrieflimmer, ventrikulær takykardi, hjertestans, hjertesvikt, kapillærlekkasjesyndrom, hypotensjon, hypoksi og HLH/MAS. Se pkt. 4.4 for overvåkings- og behandlingsveiledning.

Neurologiske bivirkninger

Neurologiske bivirkninger oppsto hos 67 % av pasientene. Trettito prosent (32 %) av pasientene opplevde bivirkninger av grad 3 eller høyere (alvorlig eller livstruende). Median tid til utbrudd var 5 dager (område: 1 til 17 dager). Median varighet var 13 dager (område: 1 til 191 dager). De fleste av pasientene ble friske av neurologiske bivirkninger, bortsett fra 4 pasienter som hadde pågående neurologiske reaksjoner ved dødstidspunktet; dødsfallene skyldtes andre årsaker.

De vanligste tegn eller symptomer knyttet til neurologiske bivirkninger inkluderte encefalopati (58 %), hodepine (40 %), tremor (31 %), svimmelhet (21 %), afasi (18 %) og delirium (17 %). Alvorlige bivirkninger inkludert encefalopati (22 %), afasi (4 %), delirium (4 %) og krampeanfallet (1 %) er rapportert hos pasienter som får Yescarta.

Andre neurologiske bivirkninger ble rapportert sjeldnere i kliniske studier og omfattet dysfagi (5 %), myelitt (0,2 %) og kvadriplegi (0,2 %).

I forbindelse med neurologisk toksisitet ble det rapportert om ryggmargødem etter markedsføring.

Se pkt. 4.4 for overvåkings- og behandlingsveiledning.

Febril nøytropeni og infeksjoner

Febril nøytropeni ble observert hos 36 % av pasientene etter Yescarta-infusjon. I ZUMA-1 oppsto infeksjoner hos 39 % av pasientene. Grad 3 eller høyere (alvorlige, livstruende eller dødelige) infeksjoner oppsto hos 26 % av pasientene. Uspesifiserte patogene-, bakterie- og virusinfeksjoner av grad 3 eller høyere forekom hos henholdsvis 19 %, 9 % og 6 % av pasientene. Det vanligste infeksjonsstedet var luftveiene. Se pkt. 4.4 for overvåkings- og behandlingsveiledning.

Langvarig cytopeni

Nøytropeni av grad 3 eller høyere (inkludert febril nøytropeni), anemi og trombocytopeni, oppsto hos henholdsvis 80 %, 45 % og 40 % av pasientene. Langvarig (som fremdeles forelå ved dag 30 eller som oppsto ved dag 30 eller senere) nøytropeni, trombocytopeni og anemi av grad 3 eller høyere forekom

hos henholdsvis 26 %, 24 % og 10 % av pasientene. Nøytropeni, trombocytopeni og anemi av grad 3 eller høyere som oppsto etter dag 93 forekom hos henholdsvis 11 %, 7 % og 3 % av pasientene. Se pkt. 4.4 for overvåknings- og behandlingsveiledning.

Hypogammaglobulinemi

I ZUMA-1 oppsto hypogammaglobulinemi hos 16 % av pasientene. Kumulativt fikk 33 (31 %) av 108 forsøkspersoner intravenøs immunglobulinbehandling ved tidspunktet for 24 månedersanalysen. Se pkt. 4.4 for overvåknings- og behandlingsveiledning.

Immunogenitet

Immunogeniteten til Yescarta er undersøkt ved bruk av ELISA (enzymimmunoassay) for påvisning av bindende antistoffer mot FMC63, det opprinnelige antistoffet til anti-CD19 CAR. Tre pasienter testet positivt for anti-FMC63 før de ble behandlet med Yescarta. En virkning av disse antistoffene på effekt og sikkerhet kunne ikke påvises.

Spesielle populasjoner

Det finnes begrenset erfaring med Yescarta hos pasienter ≥ 75 år. Generelt var sikkerheten og effekten tilsvarende hos pasienter ≥ 65 år og pasienter < 65 år behandlet med Yescarta. Resultatene var samsvarende hos pasienter med Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) på 0 og 1 og etter kjønn.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen data angående tegn på overdosering med Yescarta.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antineoplastiske midler, ATC-kode: ennå ikke tildelt

Virkningsmekanisme

Yescarta, et immunterapiprodukt med genmodifiserte autologe T-celler, bindes til kreftceller som uttrykker CD19 og normale B-celler. Etter at anti-CD19 CAR T-celler er bundet til målceller som uttrykker CD19, aktiverer CD28- og CD3-zeta kostimulerende domener nedstrøms signalkaskader som fører til T-celleaktivering, proliferasjon, ervervelse av effektorfunksjoner og sekresjon av inflammatoriske cytokiner og kjemokiner. Denne hendelsessekvensen fører til apoptose og nekrose av målceller som uttrykker CD19.

Farmakodynamiske effekter

I fase II i ZUMA-1, etter infusjon av Yescarta, ble farmakodynamiske responser evaluert i et intervall på 4 uker ved måling av forbigående økning av cytokiner, kjemokiner og andre molekyler i blodet. Nivåer av cytokiner og kjemokiner, slik som IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ og IL2R α ble analysert. Maksimal økning ble observert i løpet av de første 14 dagene etter infusjon, og nivåene gikk vanligvis tilbake til baseline innen 28 dager.

På grunn av den målrettede, effekten til Yescarta utenfor tumor, forventes en periode med B-celleaplasti etter behandling. Blant 73 pasienter med evaluerbare prøver ved baseline hadde 40 % detekterbare B-celler. B-celleaplastien observert hos størstedelen av pasientene ved baseline ble tilskrevet tidligere behandlinger. Etter Yescarta-behandling sank andelen pasienter med detekterbare B-celler: 20 % hadde detekterbare B-celler ved måned 3, og 22 % hadde detekterbare B-celler ved måned 6. Oppstart av B-cellerestituering ble først registrert ved måned 9, da 56 % av pasientene hadde detekterbare B-celler. Denne trenden med B-cellerestituering fortsatte over tid, ettersom 64 % av pasientene hadde detekterbare B-celler ved måned 18, og 77 % av pasientene hadde detekterbare B-celler ved måned 24. Det var ikke krav om at pasientene måtte følges opp etter at de fikk progresjon, så størstedelen av pasientene med evaluerbare prøver var respondere.

Analyser utført for å identifisere sammenhenger mellom cytokinnivåer og forekomsten av CRS eller nevrologiske hendelser, viste at høyere nivåer (maksimalt og AUC etter 1 måned) av IL-15, og IL-6, var forbundet med nevrologiske bivirkninger av grad 3 eller høyere og CRS av grad 3 eller høyere.

Klinisk effekt og sikkerhet

DLBCL, PMBCL og DLBCL med opphav i follikulært lymfom (ZUMA-1)

Totalt 108 pasienter ble behandlet med Yescarta i en åpen, multisenter, enarmet fase I/II-studie hos pasienter med residivert eller refraktær aggressiv B-celle-NHL. Effekten ble basert på 101 pasienter i fase II, inkludert histologisk bekreftet DLBCL (N = 77), PMBCL (N = 8) eller DLBCL med opphav i follikulært lymfom (N = 16) basert på WHO-klassifiseringen fra 2008. DLBCL i ZUMA-1 inkluderte pasienter med DLBCL NOS, andre DLBCL-subtyper og høygradig B-cellelymfom (HGBCL) basert på WHO-klassifiseringen fra 2016. Førtisju pasienter kunne evalueres for MYC-, BCL-2- og BCL-6-status. Tretti fikk påvist dobbelt uttrykkende DLBCL (overekspresjon av både MYC- og BCL-2-protein), 5 fikk påvist HGBCL med MYC-, BCL-2- eller BCL-6-genforandring (dobbel og trippel forekomst), og 2 fikk påvist HGBCL som ikke var spesifisert på annen måte. Sekstiseks pasienter kunne evalueres for opphavscelleklassifisering (germinalsenter B-cellestype, [GCB] eller aktivert B-cellestype [ABC]). Av disse hadde 49 pasienter GCB-type og 17 pasienter hadde ABC-type.

Pasienter som kunne inkluderes var ≥ 18 år med refraktær sykdom definert som progressiv sykdom (PD) eller stabil sykdom (SD) som beste respons på siste behandlingslinje, eller sykdomsprogresjon innen 12 måneder etter autolog stamcelletransplantasjon (ASCT). Pasienter som var refraktære overfor kjemoterapi, eller som fikk tilbakefall etter to eller flere systemiske behandlinger, var vanligvis ikke kvalifisert for hematopoietisk stamcelletransplantasjon. Pasientene må tidligere ha fått minst anti-CD20 antistoffbehandling og et regime som inneholder antrasyklin. Pasienter med lymfom i CNS, tidligere allogene stamcelletransplantasjon (SCT) eller tidligere anti-CD19 CAR eller annen behandling med genmodifiserte T-celler ble ekskludert. Pasienter med tidligere CNS-lidelser (som krampeanfallet eller cerebrovaskulær iskemi), hjerteejeksjonsfraksjon på mindre enn 50 % eller oksygenmetning på mindre enn 92 % i romluft, eller autoimmun sykdom som krever systemisk immunsuppresjon, ble ekskludert. Median oppfølgingsvarighet var 27,1 måneder (pågår fremdeles). Et sammendrag av pasientdemografien er gitt i tabell 4.

Tabell 4: Sammendrag av demografien for ZUMA-1 fase II (12 måneders analyse)

Kategori	Alle leukaferesebehandlede (ITT) Gruppe 1 + 2 (N = 111)	Alle behandlede (mITT) Gruppe 1 + 2 (N = 101)
<i>Alder (år)</i>		
Median (min, maks)	58 (23, 76)	58 (23, 76)
≥ 65	23 %	24 %
Menn	69 %	67 %

Kategori	Alle leukaferesebehandlede (ITT) Gruppe 1 + 2 (N = 111)	Alle behandlede (mITT) Gruppe 1 + 2 (N = 101)
<i>Rase</i>		
Hvit	85 %	86 %
Asiatisk	4 %	3 %
Svart	4 %	4 %
<i>ECOG-status</i>		
ECOG 0	41 %	42 %
ECOG 1	59 %	58 %
Median antall for tidligere behandlinger (min, maks)	3 (1, 10)	3 (1, 10)
Pasienter med refraktær sykdom overfor ≥ 2 tidligere behandlingslinjer	77 %	76 %
Pasienter med tilbakefall innen 1 år etter ASCT	20 %	21 %
Pasienter med internasjonal prognoseindeks 3/4	46 %	46 %
Pasienter med sykdomsstadium III/IV	85 %	85 %

Yescarta ble administrert som én enkelt infusjon med en måldose på 2×10^6 anti-CD19 CAR T-celler/kg etter lymfodeplerende kjemoterapiregime med syklofosamid 500 mg/m^2 gitt intravenøst og fludarabin 30 mg/m^2 gitt intravenøst på dag 5, 4 og 3 før Yescarta. Forbindende («bridging») kjemoterapi mellom leukaferese og lymfodeplerende kjemoterapi var ikke tillatt. Alle pasientene ble sykehusinnlagt for observasjon i minst 7 dager etter infusjon av Yescarta.

Av 111 pasienter som ble behandlet med leukaferese fikk 101 Yescarta. Ni pasienter ble ikke behandlet, hovedsakelig på grunn av progressiv sykdom eller alvorlige bivirkninger etter inklusjon og før celleoverføring. Én av 111 pasienter fikk ikke legemidlet på grunn av produksjonsfeil. Median tid fra leukaferese til levering av legemidlet var 17 dager (område: 14 til 51 dager), og median tid fra leukaferese til infusjon var 24 dager (område: 16 til 73 dager). Median dose var $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-celler/kg. ITT ble definert som alle pasienter som ble behandlet med leukaferese. mITT ble definert som alle pasienter som fikk Yescarta.

Det primære endepunktet var objektiv responsrate (ORR). Sekundære endepunkter inkluderte responsvarighet (DOR), total overlevelse (OS) og alvorlighetsgraden av bivirkninger. ORR var forhåndsdefinert til å bli testet hos de første 92 behandlede pasientene, og var signifikant høyere enn den forhåndsdefinerte raten på 20 % ($p < 0,0001$).

I den primære analysen, basert på mITT-populasjonen (oppfølging i minst 6 måneder), var ORR 72 % og komplett respons (CR)-raten var 51 %, som fastsatt av en uavhengig evalueringskomité. I 12 måneders oppfølgingsanalysen (tabell 5) var ORR 72 % og CR-raten var 51 %. Median tid til respons var 1,0 måned (område: 0,8 til 6,3 måneder). DOR var lenger hos pasienter som oppnådde CR, sammenlignet med pasienter med delvis respons (PR) som beste respons. Av de 52 pasientene som oppnådde CR, hadde 7 pasienter SD og 9 hadde PR ved første tumorevaluering og konverterte til CR så sent som etter 6,5 måneder. ORR-resultatene innenfor PMBCL og DLBCL med opphav i follikulært lymfom) var 88 % for begge. CR-raten var henholdsvis 75 % og 56 %. Blant de 111 pasientene i ITT-populasjonen var ORR 66 % og CR 47 %. Andre resultater var sammenfallende med dem for mITT-populasjonen.

I 24 måneders oppfølgingsanalysen, basert på mITT-populasjonen (resultater fra en uavhengig evalueringskomité), var ORR- og CR-raten henholdsvis 74 % og 54 %. Median tid til respons var 1,0 måned (område: 0,8 til 12,2 måneder). DOR var lenger hos pasienter som oppnådde CR, sammenlignet med pasienter med PR som beste respons (tabell 5). Av de 55 pasientene som oppnådde CR, hadde 7 pasienter SD og 10 hadde PR ved første tumorevaluering og konverterte til CR så sent som 12 måneder etter infusjon av Yescarta. Median responsvarighet og median total overlevelse er ikke oppnådd (tabell 5).

I fase I-delen av ZUMA-1 ble 7 pasienter behandlet. Fem pasienter responderte, inkludert 4 med CR. Ved 12 måneders oppfølgingsanalysen var tre pasienter fortsatt i CR 24 måneder etter infusjon med Yescarta. Ved 24 måneders oppfølgingsanalysen var disse tre pasientene fortsatt i CR 30 til 35 måneder etter infusjon av Yescarta.

Tabell 5: Sammendrag av effektresultater for ZUMA-1 fase II

Kategori	Alle leukaferesebehandlede (ITT) Gruppe 1 + 2 (N = 111)		Alle behandlede (mITT) Gruppe 1 + 2 (N = 101)	
	12 måneders analyse	24 måneders analyse	12 måneders analyse	24 måneders analyse
ORR (%) [95 % KI]	66 (56, 75)	68 (58, 76)	72 (62, 81)	74 (65, 82)
CR (%)	47	50	51	54
Responsvarighet ^a , median (område) i måneder	14,0 (0,0, 17,3)	NE (0,0, 29,5)	14,0 (0,0, 17,3)	NE (0,0, 29,5)
Responsvarighet ^a , CR, median (område) i måneder	NE (0,4, 17,3)	NE (0,4, 29,5)	NE (0,4, 17,3)	NE (0,4, 29,5)
Total overlevelse, median (måneder) [95 % KI]	17,4 (11,6, NE)	17,4 (11,6, NE)	NE (12,8, NE)	NE (12,8, NE)
6 måneder OS (%) [95 % KI]	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 måneder OS (%) [95 % KI]	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 måneder OS (%) [95 % KI]	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 måneder OS (%) [95 % KI]	Ikke relevant	47,7 (38,2, 56,7)	Ikke relevant	50,5 (40,4, 59,7)

NE= Kan ikke anslås (ikke oppnådd)

a Responsvarigheten ble avbrutt på SCT-tidspunktet for forsøkspersoner som fikk SCT i løpet av responstiden.

Merk: 12 måneders analysen hadde en median oppfølging på 15,1 måneder. 24 måneders analysen hadde en median oppfølging på 27,1 måneder. OS er relatert til tiden fra leukaferesedato (ITT) eller Yescarta-infusjon (mITT) til død av enhver årsak.

SCHOLAR-1

Det ble gjennomført en retrospektiv, samlet analyse på pasientnivå, av resultater ved refraktær aggressiv NHL (N = 636) (Crump et al., 2017) for å gi bekrivelse på den forhåndsdefinerte kontrollresponsraten på 20 % og historisk bakgrunn for tolkning av ZUMA-1-resultatene. Analysen inkluderte pasienter som ikke hadde respondert (SD eller PD) på siste behandlingslinje, eller som hadde fått tilbakefall innen 12 måneder etter ASCT. Respons og overlevelse etter behandling med tilgjengelig standardbehandling ble evaluert. ORR var 26 % [95 % KI (21, 31)] og CR-raten var 7 % [95 % KI (3, 15)], med en median OS på 6,3 måneder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Maksimalt nivåer av anti-CD19 CAR T-celler inntraff i løpet av de første 8 til 15 dagene etter infusjon av Yescarta. Median maksimalt nivå av anti-CD19 CAR T-celler i blod (C_{max}) var 38,3 celler/mikrol (område: 0,8 til 1513,7 celler/mikrol), som falt til en median på 2,1 celler/mikrol etter 1 måned (område: 0 til 167,4 celler/mikrol) og til en median på 0,4 celler/mikrol etter 3 måneder (område: 0 til 28,4 celler/mikrol) etter infusjon av Yescarta.

Alder (område: 23 til 76 år) og kjønn hadde ingen signifikant innvirkning på AUC og C_{max} for Yescarta.

Antall anti-CD19 CAR T-celler i blodet var positivt knyttet til objektiv respons (CR eller PR). Median anti-CD19 CAR T-celle C_{max} -nivå hos respondere (N = 71) var 216 % høyere sammenlignet med tilsvarende nivå hos ikke-respondere (N = 25) (43,6 celler/mikrol mot 20,2 celler/mikrol). Median $AUC_{Dag\ 0-28}$ hos respondere (N = 71) var 253 % av tilsvarende nivå hos ikke-respondere (N = 25) (562,0 dager x celler/mikrol mot 222,0 dager x celler/mikrol).

Yescarta består av humane autologe T-celler. De forventede metabolske produktene er typiske celledbrytningsprodukter som følge av normale, cellulære clearancemekanismer. De infunderte CAR T-cellene forventes derfor å fjernes over tid. Nivåene av anti-CD19 CAR T-celler gikk ned mot bakgrunnsnivåene innen måned 3 etter infusjon.

Studier av Yescarta hos pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon ble ikke utført.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Yescarta består av gemodifiserte humane T-celler, det finnes derfor ingen representative *in vitro*-undersøkelser eller *in vivo*-modeller som nøyaktig kan forklare de toksikologiske egenskapene til det humane legemidlet. Derfor ble tradisjonelle toksikologistudier som brukes ved legemiddelutvikling ikke gjennomført.

Ingen studier av karsinogenitet eller gentoksisitet er blitt utført med Yescarta.

Ingen studier for å vurdere effekten av Yescarta på fertilitet, reproduksjon og utvikling er blitt utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Cryostor CS10
Natriumklorid
Humant albumin

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Yescarta er stabil i 1 år ved oppbevaring nedfrosset i dampfasen av flytende nitrogen (≤ -150 °C).

Yescarta er stabil i opptil 3 timer etter fullstendig tining ved romtemperatur (20 °C - 25 °C). Men, infusjonen av Yescarta skal starte innen 30 minutter etter fullstendig tining og total tid for infusjon av Yescarta skal ikke overstige 30 minutter. Opptint legemiddel skal ikke fryses på nytt.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Poser med Yescarta må oppbevares i dampfasen av flytende nitrogen (≤ -150 °C), og Yescarta må være nedfrosset helt til pasienten er klar for behandling, for å være sikker på at levedyktige levende autologe celler administreres til pasienten.

For oppbevaringsbetingelser etter opptining av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Frysepose av etylenvinylacetat med forseglet tilførselsslange og to tilgjengelige spike-porter, inneholdende ca. 68 ml celledispersjon.

En frysepose er pakket enkeltvis i en forsendelseskassett.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Bestråling kan føre til inaktivering av legemidlet.

Forholdsregler som skal tas ved transport og destruksjon av legemidlet

Yescarta skal transporteres innenfor institusjonen i lukkede, bruddsikre, lekkasjesikre beholdere.

Yescarta inneholder genmodifiserte humane blodceller. Lokale retningslinjer vedrørende håndtering av biologisk avfall skal følges med hensyn til ikke anvendt legemiddel samt avfall. Alt materiell som har vært i kontakt med Yescarta (fast og flytende avfall) skal håndteres og destrueres i overensstemmelse med lokale retningslinjer for håndtering av biologisk avfall.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1299/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. august 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

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

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Nøkkelementer:

Tilgjengelighet av tocilizumab og senterkvalifikasjon

For å minimere risikoene som er forbundet med behandlingen med Yescarta, må innehaver av markedsføringstillatelsen påse at sykehusene og deres tilknyttede sentre som utleverer Yescarta er spesifikt kvalifisert i samsvar med godkjent kontrollfordistribusjonsprogram.

Innehaver av markedsføringstillatelsen må før behandling av pasienter, sikre umiddelbar tilgang på stedet til minst én dose av tocilizumab til hver pasient som CRS-håndteringslegemiddel før behandling av pasienter. Sykehus må ha tilgang til en ekstra dose av tocilizumab innen 8 timer etter hver foregående dose.

Yescarta vil kun bli utlevert til sykehus og tilknyttede sentre som er kvalifisert og kun hvis helsepersonellet som er involvert i behandlingen av en pasient har fullført opplæringsprogrammet.

Opplæringsprogram – Før lanseringen av Yescarta i hvert medlemsland må innehaver av markedsføringstillatelsen komme til enighet om innholdet og formatet på opplæringsmateriellet med nasjonal kompetent myndighet.

Opplæringsprogram for helsepersonell

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre at i hvert medlemsland der Yescarta markedsføres, skal alt helsepersonell som forventes å forskrive, utlevere og administrere Yescarta få et veiledningsdokument for å:

- støtte identifisering av CRS og alvorlige nevrologiske bivirkninger
- støtte håndtering av CRS og alvorlige nevrologiske bivirkninger
- påse tilstrekkelig overvåkning av CRS og alvorlige nevrologiske bivirkninger
- støtte forsyning av all relevant informasjon til pasienter
- påse at bivirkninger meldes og på riktig måte
- påse at detaljerte instruksjoner om opptiningsprosedyren er gitt
- før behandling av en pasient, påse at minst én dose av tocilizumab til hver pasient er tilgjengelig på stedet

Opplæringsprogram for pasienter

For å informere og forklare til pasienter

- risikoen med CRS og alvorlige nevrologiske bivirkninger som er forbundet med Yescarta
- nødvendigheten av å meldesymptomene til behandlende lege umiddelbart
- nødvendigheten av å oppholde seg i nærheten av behandlingsstedet der Yescarta ble mottatt i minst 4 uker etter Yescarta-infusjon
- nødvendigheten av å ha med seg pasientkortet til enhver tid

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PASS – Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring: For å kunne karakterisere sikkerhetsprofilen, inkludert langtidssikkerhet hos pasienter med B-lymfocyttemaligniteter behandlet med aksikabtagenciloleucel etter markedsføring, skal søker gjennomføre og innlevere en studie basert på et register.	<ul style="list-style-type: none"> •Oppdateringsrapporter: Årlige sikkerhetsrapporter og interimrapporter hvert 5. år •Endelig rapport av studieresultatene: desember 2038

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE BEHOLDER (KASSETT)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Yescarta 0,4 – 2 x 10⁸ celler infusjonsvæske, dispersjon
aksikabtagenticiloleucel (CAR+ levedyktige T-celler)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Autologe T-celler transfektert med retroviral vektor som koder for en anti-CD19 CD28/CD3-zeta kimær antigenreseptor (CAR) med en måldose på 2 x 10⁶ anti-CD19 CAR-positive levedyktige T-celler/kg.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Cryostor CS10, humant albumin, natriumklorid. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, dispersjon

Én steril infusjonspose.

Innhold: ca. 68 ml celledispersjon.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Skal ikke bestråles.

Kun til intravenøs bruk.

Bland innholdet i posen forsiktig mens den tiner.

Bruk IKKE et filter til leukoreduksjon.

STOPP: bekreft pasient-ID før infusjon.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til autolog bruk.

8. UTLØPSDATO

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares nedfrosset i dampfasen av flytende nitrogen ≤ -150 °C.
Skal ikke fryses på nytt.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Inneholder genmodifiserte celler.
Destrueres i overensstemmelse med lokale retningslinjer for håndtering av biologisk avfall.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1299/001

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot:
Kite pasient-ID:
Ekstra pasient-ID:
Pasientens navn:
Pasientens fødselsdato:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANSVINSING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

INFUSJONSPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Yescarta 0,4 – 2 x 10⁸ celler infusjonsvæske, dispersjon
aksikabtagenciloleucel (CAR+ levedyktige T-celler)
Kun til intravenøs bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot:
Kite pasient-ID:
Ekstra pasient-ID:
Pasientens navn:
Pasientens fødselsdato:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Én steril infusjonspose.
Innhold: ca. 68 ml celledispersjon.

6. ANNET

Kun til autolog bruk.
Bekreft pasient-ID.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Yescarta 0,4 – 2 x 10⁸ celler infusjonsvæske, dispersjon aksikabtagenciloleucel (CAR+ levedyktige T-celler)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen din vil gi deg et pasientkort. Les det nøye og følg instruksjonene på det.
- Vis alltid frem pasientkortet dersom du er hos lege, sykepleier eller på sykehus.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Yescarta er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Yescarta
3. Hvordan Yescarta gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Yescarta
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Yescarta er og hva det brukes mot

Yescarta er en type legemiddel som kalles "genmodifisert celleterapi".

Yescarta er laget spesielt til deg som én enkelt tilførsel av dine egne modifiserte hvite blodceller. Det gis som drypp (*infusjon*) i en blodåre (*intravenøst*).

Det brukes til å behandle aggressive tilstander hos voksne med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) som rammer lymfevevet (en del av immunsystemet), som påvirker en type hvite blodceller kalt B-lymfocytter og andre organer i kroppen din. For mange av disse unormale hvite blodcellene samles i vevet ditt, og dette er årsaken til symptomene du muligens har. Det brukes til å behandle disse tilstandene når andre tilgjengelige legemidler har sluttet å virke hos deg.

2. Hva du må vite før du får Yescarta

Du skal ikke få Yescarta dersom du er allergisk overfor noen av innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Rådfør deg med legen hvis du tror at du kan være allergisk.

Advarsler og forsiktighetsregler

Yescarta er laget av dine egne hvite blodceller og skal kun gis til deg.

Før du gis Yescarta skal du fortelle det til legen din dersom du:

- har problemer med nervesystemet (slik som kramper, slag eller hukommelsestap)
- har nyreproblemer
- har lave blodcellenivåer (blodverdier)
- har fått en stamcelletransplantasjon i løpet av de siste 4 månedene

- har noen problemer med lunger, hjerte eller blodtrykk (lavt eller høyt)
- har tegn eller symptomer på transplantat-mot-vert-sykdom. Dette skjer når transplanterte celler angriper kroppen din, slik at du får symptomer, slik som utslett, kvalme, oppkast, diaré og blodig avføring
- merker at symptomene på kreften blir verre. Hvis du har lymfom, kan dette inkludere feber, svakhet, nattesvette, plutselig vekttap
- har en infeksjon. Infeksjonen vil bli behandlet før Yescarta-infusjonen
- har hatt infeksjon med hepatitt B, hepatitt C eller humant immunsviktvirus (hiv)

Hvis noe av det ovenfor gjelder for deg (eller du ikke er sikker), snakk med legen før du gis Yescarta.

Prøver og kontroller

Før du gis Yescarta vil legen:

- Kontrollere lungene, hjertet og blodtrykket.
- Se etter tegn på infeksjon: enhver infeksjon vil bli behandlet før du gis Yescarta.
- Kontrollere om kreften blir verre.
- Se etter tegn på transplantat-mot-vert-sykdom som kan forekomme etter en transplantasjon.
- Kontrollere blodet ditt for urinsyre og for hvor mange kreftceller som finnes i blodet ditt. Dette vil vise om det er sannsynlig at du kommer til å utvikle en tilstand som kalles tumorlysesyndrom. Du kan gis legemidler som bidrar til å forhindre tilstanden.
- Kontrollere for hepatitt B-, hepatitt C- eller hiv-infeksjon.
- Kontrollere om du har fått en vaksine i løpet av de siste 6 ukene eller planlegger å få en i løpet av de neste månedene.

Etter at du har blitt gitt Yescarta

Rådfør deg med lege eller sykepleier umiddelbart dersom du får noe av det følgende:

- Frysninger, ekstrem tretthet, svakhet, svimmelhet, hodepine, hoste, kortpustethet eller raske hjerteslag, som kan være symptomer på en tilstand kjent som cytokinfrigjøringsyndrom. Ta temperaturen din to ganger daglig i 3-4 uker etter behandlingen med Yescarta. Hvis temperaturen din er høy, oppsøk lege umiddelbart.
- Kramper, skjelving eller talevansker eller uklar tale, bevissthetstap eller nedsatt bevissthetsnivå, forvirring og desorientering, tap av balanse eller koordinasjon.
- Feber, som kan være et symptom på infeksjon.
- Ekstrem tretthet, svakhet og kortpustethet, som kan være symptomer på mangel på røde blodceller.
- Får lettere blødning og blåmerker, som kan være symptomer på lave nivåer i blodet av celler som kalles blodplater.

Legen vil regelmessig kontrollere blodverdiene dine, da antallet blodceller og andre blodkomponenter kan reduseres.

Ikke gi blod, organer, vev eller celler til transplantasjoner.

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du får Yescarta dersom noe av det ovennevnte gjelder deg (eller du er usikker). Legen din vil følge deg nøye opp i løpet av din behandling med Yescarta.

I visse tilfeller kan det hende det ikke er mulig å gå videre med den planlagte behandlingen med Yescarta. For eksempel:

- Dersom infusjonen av Yescarta blir forsinket med mer enn 2 uker etter at du har fått forberedende kjemoterapi, må du kanskje få mer forberedende kjemoterapi.

Barn og ungdom

Yescarta skal ikke brukes til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Yescarta

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Før du får Yescarta skal du fortelle lege eller sykepleier om du tar legemidler som svekker immunsystemet ditt, slik som kortikosteroider, siden disse legemidlene kan påvirke effekten av Yescarta.

Spesielt må du ikke gis visse vaksiner som kalles levende vaksiner:

- I de 6 ukene før du gis den kortvarige kjemoterapien (som kalles lymfodepleterende kjemoterapi) for å klargjøre kroppen din for Yescarta-cellene.
- Under Yescarta-behandlingen.
- Etter behandlingen mens immunsystemet restitueres.

Rådfør deg med lege hvis du har behov for å ta vaksiner.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Dette er fordi virkningene av Yescarta hos gravide eller ammende kvinner ikke er kjent, og det kan skade ditt ufødte barn eller barnet du ammer.

- Dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid etter behandlingen med Yescarta, rådfør deg med legen umiddelbart.
- Du må ta en graviditetstest før behandlingen starter. Yescarta skal kun gis hvis resultatene viser at du ikke er gravid.

Diskuter graviditet med legen hvis du har fått Yescarta.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen personer kan føle seg trette, svimle eller få skjelvinger etter å ha fått Yescarta. Dersom du opplever dette, skal du ikke kjøre bil eller bruke tunge maskiner før minst 8 uker etter infusjon, eller før legen forteller deg at du er helt frisk.

Yescarta inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 300 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver infusjon. Dette tilsvarer 15 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan Yescarta gis

Yescarta vil alltid bli gitt til deg av helsepersonell.

- Siden Yescarta er laget av dine egne hvite blodceller, vil cellene dine bli høstet fra deg for å lage legemidlet ditt. Legen din vil ta litt av ditt blod ved bruk av et kateter som settes inn i en vene (en prosedyre som kalles leukaferease). Noen av de hvite blodcellene separeres fra blodet, og resten av blodet returneres til venen. Dette kan ta 3 til 6 timer og må kanskje gjentas.
- Dine hvite blodceller fryses og sendes bort for å lage Yescarta. Det tar vanligvis omtrent 3 til 4 uker før du kan motta Yescarta-behandlingen, men tiden kan variere.

Legemidler som gis før Yescarta-behandlingen

I løpet av de 30 til 60 minuttene før du gis Yescarta, kan du bli gitt andre legemidler. Dette bidrar til med å forhindre infusjonsreaksjoner og feber. Disse andre legemidlene kan inkludere:

- Paracetamol.
- Et antihistamin, slik som difenhydramin.

Før du får Yescarta vil du få andre legemidler, slik som forberedende kjemoterapi, som gjør at de modifiserte hvite blodcellene dine i Yescarta, kan øke i antall i kroppen din når du får legemidlet.

Legen eller sykepleieren kontrollerer nøye at det er ditt legemiddel.

Hvordan du gis Yescarta

- Yescarta er en engangsbehandling. Den vil ikke bli gitt til deg på nytt.
- Legen eller sykepleieren gir deg én enkelt infusjon med Yescarta i blodåren i løpet av omtrent 30 minutter.
- Yescarta inneholder humane blodceller. Legen som håndterer Yescarta vil derfor ta nødvendige forholdsregler (bruk av hansker og briller) for å unngå mulig overføring av smittsomme sykdommer.

Du må få infusjon med Yescarta på et kvalifisert behandlingssted og bli skrevet ut først når legen din mener det er trygt for deg å reise hjem.

Legen kan ta blodprøver for å kontrollere for bivirkninger.

Etter at du er gitt Yescarta

- Planlegg å oppholde deg i nærheten av sykehuset der du ble behandlet i minst 4 uker etter at du har fått Yescarta. Legen din vil anbefale at du kommer tilbake til sykehuset daglig i minst 10 dager og vil vurdere om du trenger å være innlagt på sykehuset i løpet av de første 10 dagene etter infusjonen. Dette er for at legen din skal kunne kontrollere om behandlingen fungerer og om du får noen bivirkninger.

Dersom du ikke kan komme til en av avtalene, ring legen eller det kvalifiserte behandlingsstedet så raskt som mulig for å få en ny avtale

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Yescarta kan gi bivirkninger på immunsystemet ditt som kan være alvorlige eller livstruende, og som kan føre til død.

Følgende bivirkninger er rapportert med Yescarta.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Feber, frysninger, nedsatt blodtrykk som kan forårsake symptomer som svimmelhet, følelse av besvimelse, væske i lungene, som kan bli alvorlig og dødelig (alle symptomer på en tilstand kalt cytokinfrigjøringsyndrom)
- Feber eller frysninger
- Redusert antall røde blodceller (celler som transporterer oksygen) som kan få deg til å føle deg ekstremt trett med nedsatt energi
- Lavt blodtrykk, svimmelhet
- Kvalme, forstoppelse, diaré, magesmerter eller oppkast
- Hodepine, redusert bevissthetsnivå, talevansker, uro, skjelving
- Redusert antall hvite blodceller, som er viktige for å bekjempe infeksjoner
- Reduserte nivåer av natrium, fosfat eller kalium som vises i blodprøver
- Endringer i hjerterytmel eller puls

- Angst
- Redusert antall celler som bidrar til blodlevring (trombocytopeni)
- Infeksjoner i blodet forårsaket av bakterier, virus eller annen type infeksjon
- Kortpustethet, hoste
- Lavt nivå av antistoffer kalt immunglobuliner, som kan forårsake infeksjoner
- Høyt blodtrykk
- Opphovning av armer og bein, væske rundt lungene (pleuravæske)
- Muskel- og leddsmerter, ryggmerter
- Ekstrem tretthet
- Dehydrering
- Redusert appetitt, vekttap
- Forvirring
- Økt nivå av leverenzymmer som vises i blodprøver
- Munntørhet
- Lavt oksygennivå i blodet
- Smerter i hender eller føtter

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Vanskeligheter med å forstå tall, hukommelsestap, kramper, ukontrollerbare kroppsbevegelser
- Nyresvikt som gjør at kroppen holder på væske, som kan være alvorlig eller livstruende
- Væske i lungene
- Lungeinfeksjon
- Plutselig, uventet hjertestans, dette er alvorlig og livstruende
- Hjertesvikt
- Muskelspasmer
- Problemer med å svelge
- Væskelekkasje fra blodårer inn i omliggende vev. Dette kan føre til vektøkning og pustebesvær.
- Reduserte nivåer av kalsium som vises i blodprøver
- Infeksjoner i blodet forårsaket av sopp
- Redusert nivå av albumin som vises i blodprøver
- Hudutslett
- Økt nivå av bilirubin, som sier noe om hvordan leveren fungerer, og som vises i blodprøver
- Tegn og symptomer på blodpropp
- Søvnproblemer
- Overfølsomhet

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Betennelse og hevelse i ryggmargen som kan gi delvis eller fullstendig lammelse av armer og ben samt overkropp.

Kontakt legen din øyeblikkelig dersom du opplever noen av bivirkningene oppført ovenfor. Ikke forsøk å behandle symptomene dine selv med andre legemidler.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Yescarta

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på beholderen og infusjonsposen.

Oppbevares nedfrosset i dampfasen av flytende nitrogen ≤ -150 °C til det skal tines for bruk.
Skal ikke fryses på nytt.

Siden dette legemidlet vil bli gitt av kvalifisert helsepersonell, er de ansvarlige for riktig avhending av legemidlet. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet. Dette legemidlet inneholder genmodifiserte blodceller. Lokale retningslinjer for håndtering av biologisk avfall skal følges med hensyn til ikke anvendt legemiddel samt avfall.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Yescarta

Virkestoff er aksikabtagenciloleucel. Hver pasientspesifikke infusjonspose til engangsbruk inneholder en dispersjon med anti-CD19 CAR T-celler i omtrent 68 ml til en måldose på 2×10^6 anti-CD19 CAR-positive levedyktige T-celler/kg.

Andre innholdsstoffer er: Cryostor CS10, natriumklorid, humant albumin. Se avsnitt 2 "Yescarta inneholder natrium".

Hvordan Yescarta ser ut og innholdet i pakningen

Yescarta er klar til ugjennomsiktig, hvit til rød infusjonsvæske, dispersjon, som leveres i en infusjonspose som er pakket enkeltvis i en metallkasset. Én infusjonspose inneholder omtrent 68 ml celledispersjon.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Dette vedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Tilberedning av Yescarta

- Verifiser at pasientens identitet (ID) samsvarer med pasientopplysningene på Yescarta-kassetten.
- Yescarta-posen må ikke tas ut av kassetten dersom informasjonen på den pasientspesifikke etiketten ikke samsvarer med den tiltenkte pasienten.
- Når pasientens ID er bekreftet, ta Yescarta-posen ut av kassetten.
- Kontroller at pasientinformasjonen på kassetetiketten samsvarer med informasjonen på poseetiketten.
- Inspiser produktposen for skader på beholderen før den tines. Dersom posen er ødelagt, følg de lokale retningslinjene (eller kontakt Kite umiddelbart).
- Plasser infusjonsposen i en annen steril pose eller i henhold til lokale retningslinjer.
- Tin Yescarta ved omtrent 37 °C enten i vannbad eller tørr tinemetode helt til det ikke er synlig is i infusjonsposen. Bland forsiktig innholdet i posen for å løse opp klumper av cellulært materiale. Dersom det er synlige celleklumper i posen, fortsett å blande innholdet i posen forsiktig. Små klumper av cellulært materiale skal løses opp ved forsiktig manuell blanding. Yescarta skal ikke vaskes, sentrifugeres og/eller re-suspenderes i annet medium før infusjon. Tining skal ta omtrent 3 til 5 minutter.
- Etter tining er Yescarta stabil ved romtemperatur (20 °C - 25 °C) i opptil 3 timer.

Bruk IKKE et filter til leukoreduksjon.

Administrering

- Yescarta intravenøs infusjon skal startes opp under ledelse og overvåking av helsepersonell med erfaring i behandling av maligne blodsykdommer og med opplæring innen administrasjon og håndtering av pasienter som behandles med Yescarta.
- Påse at minst én dose av tocilizumab per pasient samt akuttutstyr er tilgjengelig før infusjon og i restitueringsperioden. Sykehus må ha tilgang til en ekstra dose av tocilizumab innen 8 timer etter hver foregående dose.
- Det må verifiseres at pasientens identitet samsvarer med pasientopplysningene på infusjonsposen.
- Yescarta er kun til autolog bruk.
- Yescarta skal administreres som en intravenøs infusjon ved hjelp av lateksfrie intravenøsslanger uten filter til leukoreduksjon i løpet av 30 minutter ved enten gravitasjon eller en peristaltisk pumpe.
- Beveg posen forsiktig under infusjon av Yescarta for å forhindre at det dannes celleklumper. Alt innholdet i infusjonsposen skal infunderes.
- Steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol natrium per ml) injeksjonsvæske, oppløsning skal brukes til å skylle slangene før og etter infusjon. Yescarta er stabil i romtemperatur i opptil 3 timer etter tining. Etter at hele volumet av Yescarta er infundert, skal infusjonsposen skylles med 10 til 30 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning med tilbakeskylling for å sikre at flest mulig celler blir infundert i pasienten.

Forholdsregler som skal tas før håndtering eller administrering av Yescarta

- Yescarta inneholder genmodifiserte humane blodceller. Lokale retningslinjer vedrørende håndtering av biologisk avfall skal følges ved destruksjon.
- Alt materiell som har vært i kontakt med Yescarta (fast og flytende avfall) skal håndteres og destrueres som potensielt smittefarlig avfall i overensstemmelse med lokale retningslinjer for håndtering av biologisk avfall.
- Yescarta skal transporteres innen institusjonen i lukkede, bruddsikre, lekkasjesikre beholdere.

- Yescarta lages av autologt blod fra pasienten innhentet ved leukafere. Leukafere materiell fra pasienten og Yescarta kan utgjøre en risiko for overføring av smittsomme virus til helsepersonell som håndterer produktet. Helsepersonell skal derfor ta relevante forholdsregler (bruk av hansker og briller) ved håndtering av leukafere materiell eller Yescarta for å unngå potensiell overføring av smittsomme sykdommer.