

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Yescarta 0,4 – 2 x 10⁸ celule de dispersie pentru perfuzie

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2.1 Descriere generală

Yescarta (axicabtagen ciloleucel) este o imunoterapie cu celule T autologe modificate genetic direcționate către CD19. Pentru pregătirea Yescarta, celulele T ale pacientului sunt recoltate și modificate genetic *ex vivo* prin transducție retrovirală pentru a exprima un receptor de antigen himeric (CAR) care cuprinde un fragment variabil cu catenă unică anti-CD19 murin conectat la domeniul costimulator CD28 și un domeniu de semnalare CD3-zeta. Celulele T viabile CAR-pozitive anti-CD19 sunt diluate și perfuzate înapoi în pacient, unde pot recunoaște și elimina celulele țintă care exprimă CD19.

2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

Fiecare pungă de perfuzie de Yescarta specifică pentru fiecare pacient conține o dispersie de celule T CAR anti-CD19 în aproximativ 68 ml pentru o doză țintă de 2 x 10⁶ celule T viabile CAR-pozitive anti-CD19/kg de greutate corporală (intervalul: 1 x 10⁶ – 2 x 10⁶ celule/kg), cu un maxim de 2 x 10⁸ celule T CAR anti-CD19.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare pungă de Yescarta conține sodiu 300 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Dispersie pentru perfuzie.

Dispersie transparentă spre opacă, de culoare alb-roșiatică.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Yescarta este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu limfom difuz cu celule B mari, recidivat sau refractar, (DLBCL) și limfom mediastinal primar cu celule B mari (PMBCL) după două sau mai multe linii de terapie sistemică.

4.2 Doze și mod de administrare

Yescarta trebuie administrat într-o unitate clinică autorizată.

Terapia Yescarta trebuie începută sub îndrumarea și supravegherea unor profesioniști din domeniul sănătății cu experiență în tratarea cancerelor hematologice și instruiți pentru administrarea și abordarea terapeutică a pacienților tratați cu Yescarta. Înainte de perfuzia cu Yescarta trebuie avute la dispoziție cel puțin 1 doză de tocilizumab și echipament de urgență pentru administrare în cazul sindromului de eliberare de citokine (CRS - cytokine release syndrome). Centrul de tratament trebuie să aibă acces la o doză suplimentară de tocilizumab în decurs de 8 ore de la administrarea fiecărei doze.

Doze

Yescarta este destinat numai pentru utilizare autologă (vezi pct. 4.4).

O doză unică de Yescarta conține 2×10^6 celule T viabile CAR-pozitive per kg de greutate corporală (sau maximum 2×10^8 celule T viabile CAR-pozitive la pacienți cu greutate corporală de cel puțin 100 kg) într-o dispersie de aproximativ 68 ml într-o pungă de perfuzie.

Disponibilitatea Yescarta trebuie confirmată înainte de începerea regimului pentru depleție limfocitară.

Tratament prealabil (chimioterapie prin depleție limfocitară)

- Un regim de chimioterapie pentru depleție limfocitară constă în administrarea intravenoasă de ciclofosamidă 500 mg/m^2 și fludarabină 30 mg/m^2 cu 5, 4 și 3 zile înainte de perfuzia cu Yescarta.

Medicamente prealabile

- Se recomandă paracetamol 500 - 1.000 mg administrat pe cale orală și difenhidramină 12,5 mg până la 25 mg administrată pe cale intravenoasă sau orală (sau doză echivalentă) cu aproximativ 1 oră înainte de perfuzia cu Yescarta.
- Nu se recomandă utilizarea profilactică de corticosteroizi sistemici, deoarece aceștia pot interfera cu activitatea Yescarta.

Monitorizare

- Pacienții trebuie monitorizați zilnic în primele 10 zile după perfuzie, pentru semne și simptome de posibil CRS, evenimente neurologice și alte reacții toxice. Medicii trebuie să aibă în vedere spitalizarea în primele 10 zile după perfuzie sau la apariția primelor semne și simptome de CRS și/sau evenimente neurologice.
- După primele 10 zile de la administrarea perfuziei, pacientul trebuie monitorizat la latitudinea medicului.
- Pacienții trebuie instruiți să rămână aproape de unitatea clinică autorizată timp de cel puțin 4 săptămâni după perfuzie.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu infecții cu virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC).

Nu există experiență clinică în ceea ce privește pacienții cu infecție activă cu HIV, VHB și VHC.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Yescarta la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani. Eficacitatea a fost compatibilă cu cea observată la populația generală de pacienți tratați.

Mod de administrare

Yescarta trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă.

Yescarta nu trebuie iradiată. A NU se folosi un filtru de depleție leucocitară.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Acest medicament conține celule sanguine umane modificate genetic. Profesioniștii din domeniul sănătății care manipulează Yescarta trebuie să ia măsurile de precauție adecvate (Purtarea de mănuși și ochelari) pentru a evita transmiterea posibilă a bolilor infecțioase.

Pregătirea Yescarta

- Se verifică dacă identitatea pacientului (ID) se potrivește cu identificatorii pacientului de pe caseta Yescarta.
- Punga de Yescarta nu trebuie să fie îndepărtată de pe casetă în cazul în care informațiile de pe eticheta specifică pacientului nu se potrivesc cu pacientul respectiv.
- Se îndepărtează punga de Yescarta de pe casetă atunci când ID-ul pacientului este confirmat.
- Se verifică dacă informațiile pacientului de pe eticheta casetei corespund celor scrise pe eticheta de pe pungă.
- Se verifică punga medicamentului pentru a nu prezenta daune ale integrității recipientului înainte de decongelare. În cazul în care punga este compromisă, se urmează instrucțiunile locale (sau contactat imediat Kite).
- Se amplasează punga pentru perfuzie într-o altă pungă sterilă sau conform instrucțiunilor locale.
- Se decongelează medicamentul Yescarta la aproximativ 37 °C prin baie de apă sau decongelare uscată, până când nu mai există gheață vizibilă în punga pentru perfuzie. Conținutul pungii se amestecă ușor pentru dizolvarea cocoloașelor de material celular. În cazul în care rămân cocoloașe vizibile, conținutul pungii se amestecă în continuare, pentru un amestec uniform. Cocoloașele mici de material celular trebuie să se dizolve prin amestecare manuală ușoară. Medicamentul Yescarta nu trebuie spălat, răsturnat și/sau resuspendat într-un nou mediu înainte de perfuzie. Decongelarea ar trebui să dureze în jur de 3-5 minute.
- După decongelare, Yescarta este stabil la temperatura camerei (20 °C - 25 °C), timp de până la 3 ore.

Administrare

- Numai pentru utilizare autologă.
- Trebuie avut la dispoziție Tocilizumab și echipament de urgență înainte de perfuzie și în timpul perioadei de monitorizare.
- Nu trebuie folosit un filtru de depleție leucocitară.
- Se recomandă accesul venos central pentru administrarea Yescarta.
- ID-ul pacientului se verifică din nou pentru a se potrivi cu identificatorii de pe punga Yescarta.
- Tubulatura se pregătește cu soluție de clorură de sodiu 0,9% (sodiu 0,154 mmoli per ml) înainte de perfuzie.
- Întregul conținut al pungii Yescarta se perfuzează în 30 de minute, prin gravitație sau pompă peristaltică. Medicamentul Yescarta este stabil la temperatura camerei timp de maxim 3 ore după decongelare.
- Punga se agită ușor în timpul perfuziei cu Yescarta pentru prevenirea formării de cocoloașe.
- După perfuzarea întregului conținut al pungii, tubulatura se clătește în același ritm ca perfuzia cu soluție de clorură de sodiu 0,9% (sodiu 0,154 mmoli per ml), pentru a asigura administrarea completă a Yescarta.

Pentru precauții speciale privind eliminarea, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Trebuie avute în vedere contraindicațiile privind chimioterapia cu depleție limfocitară.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a asigura trasabilitatea, numele medicamentului, numărul lotului și numele pacientului tratat trebuie păstrate pentru o perioadă de 30 de ani.

Generale

Din cauza riscurilor asociate tratamentului cu Yescarta, perfuzia trebuie amânată dacă pacientul dezvoltă oricare dintre următoarele condiții:

- Reacții adverse grave nerezolvate (în special reacții pulmonare, reacții cardiace sau hipotensiune arterială) inclusiv cele provenite din chimioterapii precedente.
- Infecție necontrolată activă.
- Boală activă grea contra gazdă (BGCG).

Pacienții tratați cu Yescarta nu trebuie să doneze sânge, organe, țesuturi sau celule pentru transplant.

Medicamentul Yescarta este destinat numai pentru utilizarea autologă și nu trebuie administrat altor pacienți. Înainte de perfuzie, identitatea pacientului trebuie să se potrivească cu identificatorii pacientului de pe punga de perfuzare și caseta medicamentului Yescarta. A nu se perfuza medicamentul Yescarta în cazul în care informațiile de pe eticheta specifică pacientului nu se potrivesc cu pacientul respectiv.

Boală concomitentă

Este posibil ca pacienții cu boală activă la nivelul SNC sau cu funcție renală, hepatică, pulmonară sau cardiacă inadecvată să fie mai vulnerabili la consecințele reacțiilor adverse descrise mai jos și să necesite atenție specială.

Limfom primar al sistemului nervos central (SNC)

Nu există experiență privind utilizarea Yescarta la pacienții cu limfom primar al SNC. Prin urmare, raportul risc/beneficiu al Yescarta nu a fost stabilit la acest grup de pacienți.

Sindromul de eliberare de citokine

Aproape toți pacienții au experimentat CRS într-o anumită măsură. CRS grav, inclusiv reacții care au pus viața în pericol și letale, au fost observate adesea la Yescarta, cu o durată de instalare între 1 și 12 zile (vezi pct. 4.8). Abordarea terapeutică a CRS trebuie să rămână la discreția medicului, în funcție de prezentarea clinică a pacientului și în conformitate cu algoritmul abordării terapeutice pentru CRS descris în Tabelul 1. Tratamentul cu un inhibitor al receptorului interleukină-6 (IL-6), de exemplu tocilizumab, a fost administrat pentru CRS moderat sau sever asociat cu Yescarta.

Înainte de perfuzia cu Yescarta trebuie avută la dispoziție pentru administrare cel puțin 1 doză de tocilizumab pentru fiecare pacient. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la o doză suplimentară de tocilizumab în decurs de 8 ore de la administrarea fiecărei doze.

A se asigura disponibilitatea a minimum 4 doze de tocilizumab, un inhibitor al receptorului interleukină-6 (IL-6), pentru fiecare pacient, înainte de administrarea perfuziei de Yescarta.

A se monitoriza pacienții zilnic pentru semne și simptome de CRS timp de cel puțin 10 zile după perfuzie, în unitatea clinică autorizată. După primele 10 zile ulterioare perfuziei, pacientul trebuie monitorizat la latitudinea medicului.

A se sfătui pacienții să rămână aproape de o unitate clinică autorizată timp de cel puțin 4 săptămâni după perfuzie și să se adreseze medicului imediat în cazul în care apar semne sau simptome de CRS. Algoritmii tratamentului au fost dezvoltati pentru ameliorarea unor simptome CRS experimentate de pacienții cărora li s-a administrat Yescarta. Acestea includ utilizarea de tocilizumab sau tocilizumab și corticosteroizi pentru CRS mediu, sever sau cu risc vital, conform rezumatului din Tabelul 1. Pacienții care prezintă CRS de gradul 2 sau mai mare (de ex. hipotensiune arterială, lipsa răspunsului la administrarea de lichide sau hipoxie care necesită oxigenare suplimentară) trebuie monitorizați prin telemetrie cardiacă continuă și pulsoximetrie. Pentru pacienții care prezintă CRS sever, trebuie avută în vedere efectuarea unei ecocardiograme pentru a evalua funcția cardiacă. Pentru CRS sever sau cu risc vital, trebuie avută în vedere administrarea terapiei intensive de susținere.

Yescarta nu trebuie administrat pacienților cu infecții active sau boli inflamatorii până la remiterea acestor afecțiuni.

Se cunoaște faptul că CRS este asociat cu disfuncții ale organelor țintă (adică, hepatice, renale, cardiace și pulmonare). În plus, în contextul CRS pot apărea patologii ale organelor subiacente.

Abordarea terapeutică a pacienților cu disfuncție cardiacă semnificativă din punct vedere medical trebuie efectuată în conformitate cu standardele de asistență critică și trebuie luată în considerare aplicarea de măsuri, cum este ecocardiografia.

Diagnosticul de CRS necesită excluderea cauzelor alternative ale răspunsului inflamator sistemic, inclusiv infecțiile. În cazul neutropeniei febrile, se indică evaluarea infecției și abordarea terapeutică cu antibiotice cu spectru larg, lichide și alte medicamente de susținere.

Evaluarea limfohistiocitozei hemofagocitice/sindromului de activare macrofagică (LHH/SAM) trebuie luată în considerare pentru pacienții cu CRS grav sau fără răspuns.

Yescarta continuă să se dilate și să persiste după administrarea de tocilizumab și corticosteroizi. Nu se recomandă administrarea antagoniștilor factorului de necroză tumorală (TNF) pentru tratamentul CRS asociat cu Yescarta.

Tabelul 1: Clasificarea CRS și abordare terapeutică

Grad CRS (a)	Tocilizumab	Corticosteroizi
Gradul 1 Simptomele necesită doar tratament simptomatic (de exemplu, febră, greață, oboseală, dureri de cap, mialgie, disconfort).	N/A	N/A

Grad CRS (a)	Tocilizumab	Corticosteroizi
<p>Gradul 2 Simptomele necesită și răspund la intervenții moderate. Necesitatea de oxigen este mai mică de 40% FiO₂, există răspuns al hipotensiunii arteriale la lichide sau la o doză scăzută a unui vasopresor sau există toxicitate a organelor de Gradul 2 (b).</p>	<p>Se administrează intravenos tocilizumab (c) 8 mg/kg timp de cel puțin 1 oră (a nu se depăși 800 mg). A se repeta administrarea de tocilizumab la fiecare 8 ore dacă este cazul, dacă nu există niciun răspuns la lichidele intravenoase sau la creșterea cantității de oxigen suplimentar. Limita este de maxim 3 doze într-o perioadă de 24 de ore, iar totalul maxim este de 4 doze dacă nu apare nicio îmbunătățire clinică în semnele și simptomele de CRS sau dacă nu apare un răspuns la a doua doză de tocilizumab sau la dozele ulterioare, urmând a fi avute în vedere măsuri alternative pentru tratamentul sindromului de eliberare de citokine.</p>	<p>Abordarea terapeutică este conformă Gradului 3 în cazul în care nu apare nicio îmbunătățire în termen de 24 de ore după administrarea de tocilizumab.</p>
<p>Gradul 3 Simptomele necesită și răspund la intervenții agresive. Necesitatea de oxigen este mai mare sau egală cu 40% FiO₂, hipotensiune arterială care necesită o doză mai ridicată sau mai mulți vasopresori sau există toxicitate a organelor de Gradul 3 sau transaminată de Gradul 4.</p>	<p>Conform Gradului 2</p>	<p>Se administrează intravenos metilprednisolon 1 mg/kg, de două ori pe zi sau echivalentul de dexametazonă (de exemplu, 10 mg intravenos la fiecare 6 ore). Se continuă administrarea de corticosteroizi până când evenimentul ajunge de Gradul 1 sau mai puțin, apoi se diminuează administrarea în curs de 3 zile. Dacă nu apar îmbunătățiri, se va aborda terapeutic la fel ca Gradul 4 (mai jos).</p>
<p>Gradul 4 Simptome care pun viața în pericol. Necesită suport ventilator sau hemodializă veno-venoasă continuă sau există toxicitate a organelor de Gradul 4 (exclusiv transaminata).</p>	<p>Conform Gradului 2</p>	<p>Se administrează intravenos metilprednisolon 1000 mg pe zi, timp de 3 zile. În cazul îmbunătățirii, se continuă conform celor de mai sus.</p> <p>În cazul în care nu apar îmbunătățiri sau starea se agravează, a se lua în considerare imunosupresori alternativi.</p>

N/A = indisponibil/nu se aplică

(a) Lee et al 2014.

(b) Vezi Tabelul 2 pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse neurologice.

(c) Vezi rezumatul caracteristicilor produsului tocilizumab pentru detalii.

Reacții adverse neurologice

Reacții adverse neurologice grave au fost observate foarte des la pacienții tratați cu Yescarta, acestea putând pune viața în pericol sau fiind chiar letale (vezi pct. 4.8). Pacienții cu istoric de afecțiuni SNC, cum sunt crize epileptice sau ischemie cerebrovasculară, pot fi expuși unui risc crescut. Au fost raportate cazuri letale și grave de edem cerebral la pacienții tratați cu Yescarta. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de reacții adverse neurologice (Tabelul 2). După perfuzie, pacienții trebuie monitorizați cel puțin zilnic, timp de 10 zile, într-o unitate sanitară calificată, pentru semne și simptome de reacții toxice neurologice. După primele 10 zile de la perfuzie, pacientul trebuie monitorizat, conform deciziei medicului. Pacienții trebuie sfătuiți să rămână în apropierea unei unități clinice calificate timp de cel puțin 4 săptămâni după perfuzie și să solicite imediat asistență medicală dacă apar semne și simptome de reacții toxice neurologice. Monitorizarea semnelor vitale și a funcțiilor organelor trebuie luată în considerare în funcție de gravitatea reacției.

Pacienții care prezintă reacții toxice neurologice de Gradul 2 sau mai mari trebuie monitorizați prin telemetrie cardiacă continuă și pulsoximetrie. Trebuie asigurată terapie intensivă de susținere pentru reacții toxice neurologice severe sau cu risc vital. Trebuie luate în considerare medicamente nesedative anticonvulsivante, conform celor indicate clinic pentru reacțiile adverse de Gradul 2 sau mai grave. Algoritmii de tratament au fost dezvoltati pentru ameliorarea reacțiilor adverse neurologice experimentate de pacienții cărora li se administrează Yescarta. Acestea includ utilizarea de tocilizumab (în cazul reacțiilor concomitente cu CRS) și/sau corticosteroizi pentru reacțiile adverse neurologice moderate, grave sau care pun viața în pericol, prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Clasificarea reacțiilor adverse neurologice și abordare terapeutică

Evaluable clasificării	Concomitent cu CRS	Neconcomitent cu CRS
Gradul 2	Se administrează tocilizumab conform Tabelului 1 pentru abordarea terapeutică a CRS de Gradul 2. În cazul în care nu apar îmbunătățiri în termen de 24 de ore după administrarea de tocilizumab, se administrează intravenos dexametazonă 10 mg la fiecare 6 ore, dacă nu se administrează deja alți corticosteroizi. Se continuă administrarea de dexametazonă până când evenimentul ajunge de Gradul 1 sau mai puțin, apoi se diminuează administrarea în curs de 3 zile.	Se administrează intravenos dexametazonă 10 mg la fiecare 6 ore. Se continuă administrarea de dexametazonă până când evenimentul ajunge de Gradul 1 sau mai puțin, apoi se diminuează administrarea în curs de 3 zile.
	Pentru profilaxia crizei a se lua în considerare medicamente nesedative împotriva crizelor (de exemplu, levetiracetam).	
Gradul 3	Se administrează tocilizumab conform Tabelului 1 pentru abordarea terapeutică a CRS de Gradul 2. În plus, se administrează intravenos dexametazonă 10 mg împreună cu prima doză de tocilizumab și se repetă doza la fiecare 6 ore. Se continuă administrarea de dexametazonă până când evenimentul ajunge de Gradul 1 sau mai puțin, apoi se diminuează administrarea în curs de 3 zile.	Se administrează intravenos dexametazonă 10 mg la fiecare 6 ore. Se continuă administrarea de dexametazonă până când evenimentul ajunge de Gradul 1 sau mai puțin, apoi se diminuează administrarea în curs de 3 zile.
	Pentru profilaxia crizei a se lua în considerare medicamente nesedative împotriva crizelor (de exemplu, levetiracetam).	
Gradul 4	Se administrează tocilizumab conform Tabelului 1 pentru abordarea terapeutică a CRS de Gradul 2. Se administrează intravenos metilprednisolon 1000 mg pe zi împreună cu prima doză de tocilizumab și se continuă cu metilprednisolon 1000 mg intravenos pe zi timp de încă 2 zile. În cazul îmbunătățirii stării, se continuă conform informațiilor de mai sus.	Se administrează intravenos metilprednisolon 1000 mg pe zi timp de 3 zile. În cazul îmbunătățirii stării, se continuă conform informațiilor de mai sus.
	Pentru profilaxia crizei a se lua în considerare medicamente nesedative împotriva crizelor (de exemplu, levetiracetam).	

Infecții și neutropenie febrilă

Au fost observate foarte des infecții grave în cazul administrării de Yescarta (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecții înainte, în timpul și după perfuzia cu medicamentul Yescarta și trebuie tratați în mod corespunzător. Trebuie administrate produse profilactice antimicrobiene în conformitate cu instrucțiunile instituționale standard.

S-a observat neutropenie febrilă la pacienți după perfuzia cu Yescarta (vezi pct. 4.8) și aceasta poate apărea concomitent cu CRS. În cazul apariției neutropeniei febrile, trebuie evaluată prezența infecției și se vor administra antibiotice cu spectru larg, lichide și alte forme de terapie de susținere, după cum este indicat din punct de vedere medical.

Reactivarea HBV

Reactivarea HBV, din care poate rezulta hepatită fulminantă, insuficiență hepatică și deces, poate apărea la pacienții tratați cu medicamente împotriva celulelor B. Trebuie efectuate analize pentru HBV, HCV și HIV în conformitate cu instrucțiunile clinice, înainte de colectarea celulelor pentru a produce Yescarta.

Citopenii prelungite

Pacienții pot avea parte de citopenii timp de câteva săptămâni după chimioterapia pentru limfoame și perfuzia cu Yescarta. Au apărut foarte des citopenii prelungite de Gradul 3 sau mai grave în urma perfuziei cu Yescarta, care au inclus, trombocitopenie, neutropenie și anemie. Se monitorizează hemoleucograma după perfuzia cu Yescarta.

Hipogammaglobulinemia

Aplazia celulelor B care cauzează hipogammaglobulinemia poate apărea la pacienții cărora li se administrează tratament cu Yescarta. Hipogammaglobulinemia a fost observată foarte frecvent la pacienții tratați cu Yescarta. Trebuie monitorizate nivelurile de imunoglobulină după tratamentul cu Yescarta și acestea trebuie abordate terapeutic prin măsuri de precauție pentru infecții, profilaxie cu antibiotice și înlocuirea imunoglobulinei.

Reacții de hipersensibilitate

Pot apărea reacții alergice în cazul perfuziei cu Yescarta. Reacțiile de hipersensibilitate grave, inclusiv anafilaxia, pot apărea din cauza prezenței dimetil sulfoxidului (DMSO) sau a reziduurilor de gentamicină din Yescarta.

Afecțiuni maligne secundare

Pacienții tratați cu Yescarta pot dezvolta afecțiuni maligne secundare. Este necesară monitorizarea permanentă a pacienților în vederea detectării apariției afecțiunilor maligne secundare. În cazul apariției unei afecțiuni maligne secundare, contactați compania pentru instrucțiuni în vederea recoltării probelor pacientului pentru testare.

Sindromul de liză tumorală (SLT)

Ocazional a fost observat SLT, care poate fi sever. Pentru a reduce la minimum riscul de SLT, pacienților cu concentrații de acid uric crescute sau cu masă tumorală mare trebuie să li se administreze alopurinol sau profilaxie alternativă înainte de perfuzia cu Yescarta. Trebuie monitorizate semnele și simptomele de SLT și evenimentele trebuie abordate terapeutic conform îndrumărilor standard.

Tratament precedent cu terapia anti-CD19

Există experiență limitată cu Yescarta la pacienții expuși anterior la terapia anti-CD19. Nu se recomandă administrarea Yescarta dacă pacientul are recidive de boală CD19-negativă după terapia anti-CD19 precedentă.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu 300 mg per perfuzie, echivalent cu 15% din aportul zilnic maxim recomandat de către OMS și anume 2 g de sodiu pentru un adult.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu medicamentul Yescarta

Vaccinuri vii

Siguranța imunizării cu vaccinuri virale vii în timpul sau după tratamentul cu Yescarta nu a fost studiată. Vaccinarea cu vaccinuri cu viruși vii nu este recomandată cu mai puțin de 6 săptămâni înainte de începerea chimioterapiei pentru limfoame, în timpul tratamentului cu Yescarta și până la recuperarea imunității de după tratamentul cu Yescarta.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția

Înainte de începerea tratamentului cu Yescarta trebuie verificată prezența sarcinii la femeile aflate la vârsta fertilă.

Vezi informațiile privind prescrierea pentru chimioterapia cu depleție limfocitară, pentru informații privind necesitatea metodelor contraceptive eficiente la pacienții cărora li se administrează chimioterapie cu depleție limfocitară.

Datele privind expunerea sunt insuficiente pentru a putea oferi recomandări cu privire la durata contracepției după tratamentul cu Yescarta.

Sarcina

Datele privind administrarea Yescarta la femeile gravide nu sunt disponibile. Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere sau a dezvoltării în cazul administrării Yescarta la animale pentru a evalua dacă acesta poate provoca vătămări ale fetoșilor atunci când este administrat la o femeie gravidă (vezi pct. 5.3).

Nu se cunoaște dacă Yescarta are potențialul de a fi transferat fătului. Pe baza mecanismului de acțiune, dacă celulele transduse trec de placentă, acestea pot cauza toxicitate pentru făt, inclusiv limfocitopenia celulelor B. Prin urmare, Yescarta nu este recomandat pentru femeile gravide sau pentru femeile aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri contraceptive. Femeile gravide trebuie îndrumate cu privire la riscul potențial pentru făt. Sarcina după terapia cu Yescarta trebuie discutată cu medicul curant.

Trebuie avută în vedere evaluarea nivelurilor de imunoglobuline și de celule B la nou-născuții ale căror mame au fost tratate cu Yescarta.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Yescarta se excretă în laptele uman sau este transferat la sugarul alăptat la sân. Femeile care alăptează trebuie îndrumate cu privire la potențialul risc pentru sugarul alăptat la sân.

Fertilitatea

Nu există date clinice disponibile privind efectul Yescarta asupra fertilității. Efectele asupra fertilității masculilor și femelelor nu a fost evaluat în studii la animale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Yescarta are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Având în vedere posibilitatea apariției de evenimente neurologice, inclusiv stare mentală alterată sau convulsii, pacientul trebuie să se abțină de la a conduce vehicule sau de a folosi utilaje mari sau care pot fi

periculoase timp de cel puțin 8 săptămâni după perfuzie sau până la remiterea reacțiilor adverse neurologice.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Datele de siguranță prezentate în această secțiune reflectă nivelul de expunere la Yescarta în cadrul ZUMA-1, un studiu de fază 1/2 în care celule T CAR-pozitive au fost administrate unui număr de 108 pacienți cu limfom non-Hodgkin (LNH) recidivat/refractor al celulelor B, pe baza unei doze recomandate în funcție de greutatea corporală. Durata medie de monitorizare a fost de 27,4 luni.

Cele mai importante și frecvente reacții adverse au fost CRS (93%), encefalopatie (58%) și infecții (39%).

La 56% dintre pacienți au apărut reacții adverse grave. Cele mai frecvente reacții adverse grave au inclus encefalopatia (22%), infecții patologice nespecificate (16%), infecții bacteriene (6%), neutropenie febrilă (6%), infecții virale (5%) și pirexie (5%).

Cele mai frecvente reacții adverse de Gradul 3 sau mai grave au inclus encefalopatie (31%), infecții patologice nespecificate (19%), CRS (11%), infecție bacteriană (9%), afazie (7%), infecție virală (6%), delir (6%), hipotensiune arterială (6%) și hipertensiune arterială (6%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate din studiile clinice și după punerea pe piață sunt prezentate mai jos. Aceste reacții sunt prezentate după clasificarea pe aparate, sisteme și organe și după frecvență. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente (între $\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente (între $\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare (între $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Reacții adverse la medicament identificate în cazul administrării Yescarta

Clasificarea în funcție de aparate, sisteme și organe (ASO)	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări		
	Foarte frecvente	Infecții patologice nespecificate Infecții virale Infecții bacteriene
	Frecvente	Infecții fungice
Tulburări hematologice și limfatice		
	Foarte frecvente	Leucopenie Neutropenie Anemie Trombocitopenie
	Frecvente	Coagulopatie
Tulburări ale sistemului imunitar		
	Foarte Frecvente	Sindromul de eliberare de citokine Hipogammaglobulinemie
	Frecvente	Hipersensibilitate Histiocitoză hematofagică
Tulburări metabolice și de nutriție		
	Foarte frecvente	Deshidratare Scăderea apetitului alimentar Hipofosfatemie Hiponatremie Pierdere în greutate
	Frecvente	Hipocalcemie Hipoalbuminemie

Clasificarea în funcție de aparate, sisteme și organe (ASO)	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări psihice		
	Foarte frecvente	Delir Anxietate
	Frecvente	Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos		
	Foarte frecvente	Encefalopatie Durere de cap Tremurat Amețelă Afazie
	Frecvente	Ataxie Neuropatie Criză epileptică Discalculie Mioclonie
	Mai puțin frecvente	Edemul măduvei spinării Mielită Tetraplegie
Tulburări cardiace		
	Foarte frecvente	Tahicardie Aritmie
	Frecvente	Stop cardiac Insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare		
	Foarte frecvente	Hipotensiune arterială Hipertensiune arterială
	Frecvente	Tromboză Sindromul de scurgere capilară
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
	Foarte frecvente	Tuse Dispnee Hipoxie Efuziune pleurală
	Frecvente	Edem pulmonar
Tulburări gastro-intestinale		
	Foarte frecvente	Diaree Greață Vărsături Constipație Dureri abdominale Xerostomie
	Frecvente	Disfagie*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		
	Foarte frecvente	Disfuncție motorie Dureri ale extremităților Dureri de spate Artralgie Dureri musculare
Tulburări renale și ale căilor urinare		
	Frecvente	Insuficiență renală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
	Foarte frecvente	Oboseală Pirexie Edem Frisoane

Clasificarea în funcție de aparate, sisteme și organe (ASO)	Frecvență	Reacții adverse
Investigații diagnostice		
	Foarte frecvente	Alanin aminotransferază crescută Aspartat aminotransferază crescută
	Frecvente	Bilirubină crescută

Tabelul 3 conține numai citopeniile care au avut drept rezultat (i) sechele clinice noi sau agravate sau (ii) care au necesitat terapie sau (iii) ajustarea terapiei curente.

* Disfagia a fost raportată la stabilirea toxicității neurologice și a encefalopatiei

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sindromul de eliberare de citokine

CRS a apărut la 93% dintre pacienți. Unsprezece la sută (11%) dintre pacienți au experimentat CRS de Gradul 3 sau mai mult (grav, care a pus viața în pericol și letal). Durata mediană de instalare a fost de 2 zile (dintr-un interval de 1-12 zile), iar durata mediană de soluționare a fost de 7 zile (un interval cuprins între 2 și 29 zile). Nouăzeci și opt la sută (98%) dintre pacienți și-au revenit după CRS.

Cele mai frecvente semne sau simptome asociate cu CRS au inclus pirexia (83%), hipotensiunea arterială (44%), tahicardia (24%), hipoxia (23%) și frisoane (20%). Reacțiile adverse grave care pot fi asociate cu CRS au inclus leziuni renale acute, fibrilații atriale, tahicardie ventriculară, stop cardiac, insuficiență cardiacă, sindromul de scurgere capilară, hipotensiunea arterială, hipoxia și HLH/MAS. Vezi pct. 4.4 pentru instrucțiuni de monitorizare și abordare terapeutică.

Reacții adverse neurologice

Reacțiile adverse neurologice au apărut la 67% dintre pacienți. Treizeci și doi la sută (32%) dintre pacienți au experimentat reacții adverse de Gradul 3 sau mai mult (grave sau care au pus viața în pericol). Durata mediană de instalare a fost de 5 zile (interval: 1-17 zile). Durata mediană de soluționare a fost de 13 zile (interval: 1-191 zile). Majoritatea pacienților și-au revenit după reacțiile adverse neurologice, cu excepția a 4 pacienți, care au manifestat reacții adverse neurologice continue la momentul decesului; decesul pacienților respectivi a avut alte cauze.

Semnele sau simptomele cele mai frecvent asociate cu reacțiile adverse neurologice au inclus encefalopatia (58%), durerea de cap (40%), tremuratul (31%), amețeala (21%), afazia (18%) și stările de delir (17%). La pacienții cărora li s-a administrat medicamentul Yescarta au fost raportate reacții adverse grave, inclusiv encefalopatie (22%), afazie (4%), delir (4%) și crize epileptice (1%).

Alte reacții adverse neurologice au fost raportate mai rar în studiile clinice, și au inclus disfagie (5%), mielită (0,2%) și tetraplegie (0,2%).

A fost raportat un edem al măduvei spinării, în contextul toxicității neurologice, după punerea pe piață.

Vezi pct. 4.4 pentru instrucțiuni de monitorizare și abordare terapeutică.

Neutropenie febrilă și infecții

Neutropenia febrilă a fost observată la 36% dintre pacienți după perfuzia cu Yescarta. Infecțiile au apărut la 39% dintre pacienții din studiul ZUMA-1. Infecții de Gradul 3 sau mai mare (grave, care au pus viața în pericol sau letale) au apărut la 26% dintre pacienți. Infecții patogene nespecificate, bacteriene și virale de Gradul 3 sau mai grave au apărut la 19%, 9% și respectiv 6% dintre pacienți. Locul cel mai frecvent întâlnit de instalare a infecției a fost tractul respirator. Vezi pct. 4.4 pentru instrucțiuni de monitorizare și abordare terapeutică.

Citopenii prelungite

Neutropenii (inclusiv neutropenii febrile), anemii și trombocitopenii de Gradul 3 sau mai mare au apărut la 80%, 45% și respectiv 40% dintre pacienți. Neutropeniile, trombocitopeniile și anemiile prelungite (prezente încă în Ziua 30 sau cu instalare în Ziua 30 sau peste) de Gradul 3 sau mai mare au apărut la 26%, 24% și respectiv 10% dintre pacienți. Neutropeniile, trombocitopeniile și anemiile de

Gradul 3 sau mai mare prezente după Ziua 93 au apărut la 11%, 7% și respectiv 3% dintre pacienți. Vezi pct. 4.4 pentru abordarea terapeutică.

Hipogammaglobulinemia

În studiul ZUMA-1, hipogammaglobulinemia a apărut la 16% dintre pacienți. Cumulativ, la momentul analizei de monitorizare la 24 de luni, terapia cu imunoglobuline a fost administrată pe cale intravenoasă unui număr de 33 (31%) din 108 subiecți. Vezi pct. 4.4 pentru abordarea terapeutică.

Imunogenicitate

Imunogenicitatea medicamentului Yescarta a fost evaluată prin proba imunoabsorbției cu enzimă legată (ELISA) pentru detectarea anticorpilor de legătură împotriva FMC63, anticorpul original al CAR anti-CD19. Trei pacienți au fost testați pozitiv pentru anti-FMC63 înainte de a fi tratați cu Yescarta. Nu a fost evidențiat un impact al acestor anticorpi asupra eficacității sau siguranței.

Grupe speciale de pacienți

Există experiență limitată privind administrarea Yescarta la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani. În general, siguranța și eficacitatea au fost similare la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani și la pacienții cu vârsta < 65 ani cărora li s-a administrat tratament cu Yescarta. Rezultatele au fost compatibile la pacienții cu scor Grupul Estic de Cooperare Oncologică (ECOG) de 0 și 1 și între cele două sexe.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu există date cu privire la semnele de supradozaj cu Yescarta.

5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente antineoplazice, codul ATC: **încă nealocat**

Mecanism de acțiune

Yescarta, un produs de imunoterapie cu celule T autologe modificate, se conectează la CD19, care formulează celulele canceroase și celulele B normale. În urma conexiunii dintre celulele T CAR anti-CD19 cu celulele țintă care exprimă CD19, domeniile costimulatoare CD28 și CD3-zeta activează cascade de semnale în aval, care provoacă activarea celulelor T, proliferarea, achiziția funcțiilor efectoare și secreția de citokine și chemokine inflamatoare. Această secvență de evenimente duce la apoptoza și necroza celulelor țintă care exprimă CD19.

Efecte farmacodinamice

În faza 2 a studiului ZUMA-1, după perfuzarea medicamentului Yescarta, răspunsurile farmacodinamice au fost evaluate într-un interval de 4 săptămâni, prin măsurarea creșterii tranzitorii de citokine, chemokine și alte molecule din sânge. Au fost analizate nivelurile de citokine și chemokine cum sunt IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ și IL2R α . Creșterea maximă a fost observată în primele 14 zile după perfuzie, iar nivelurile au revenit în general la nivelul de bază în 28 zile.

Din cauza efectului asupra țintei în afara tumorii al medicamentului Yescarta, în urma tratamentului, este de așteptat o perioadă de aplazie a celulelor B. Din 73 de pacienți cu probe evaluabile la momentul inițial, 40% au avut celule B detectabile; aplazia celulelor B observată la majoritatea pacienților la momentul inițial a fost atribuită terapiei anterioare. În urma tratamentului cu Yescarta, proporția pacienților cu celule B detectabile a scăzut: 20% au avut celule B detectabile în Luna 3, iar 22% în Luna 6. Inițierea procesului de refacere a celulelor B a fost observată prima oară în Luna 9 când 56% dintre pacienți au avut celule B detectabile. Această tendință de refacere a celulelor B a continuat în timp, astfel încât 64% dintre pacienți au avut celule B detectabile în Luna 18, iar 77% în Luna 24. Pacienților nu li s-a solicitat să fie monitorizați în urma progresiei, majoritatea pacienților cu probe evaluabile fiind astfel respondenți.

Analizele efectuate pentru identificarea asocierilor dintre nivelurile de citokine și apariția de CRS sau evenimente neurologice au demonstrat că nivelurile mai mari (maxime și ASC într-o lună) de IL-15, precum și IL-6, au fost asociate cu reacții adverse neurologice de Gradul 3 sau mai mare și CRS de Gradul 3 sau mai mare.

Eficacitate și siguranță clinică

DLBCL, PMBCL și DLBCL derivate din limfom folicular (ZUMA-1)

Yescarta a fost administrat la un număr total de 108 pacienți într-un studiu în regim deschis, de fază 1/2, multicentric, cu un singur braț, la pacienți cu LNH agresiv recidivant sau refractar al celulelor B. Eficacitatea a fost bazată pe 101 pacienți în faza 2, care includea DLBCL confirmat histologic (N = 77), PMBCL (N = 8) sau DLBCL derivat din limfom folicular (N = 16) conform clasificării OMS 2008. În cadrul studiului ZUMA-1, DLBCL a inclus pacienți cu DLBCL nespecificat în alt mod (NOS), alte subtipuri de DLBCL și limfom cu celule B de grad înalt (HGBCL) conform clasificării OMS 2016. Patruzeci și șapte pacienți au fost evaluați pentru statusul MYC, BCL-2, și BCL-6. La treizeci de pacienți a fost identificat DLBCL cu dublă expresie (supraexpresia MYC și a proteinei BCL-2); 5 dintre aceștia aveau HGBCL cu rearanjamente genice pentru MYC, BCL-2 sau BCL-6 (expresie dublă sau triplă); iar 2 dintre aceștia aveau HGBCL nespecificat în alt mod. Șaizeci și șase de pacienți au putut fi evaluați pentru clasificări ale celulei de origine (germinal central cu celule de tip B (GCB) sau cu celule de tip B activate (ABC). Dintre aceștia, 49 pacienți aveau tipul GCB și 17 pacienți aveau tipul ABC.

Pacienții eligibili aveau vârsta ≥ 18 ani, cu boala refractară definită ca afecțiune progresivă (AP) sau afecțiune stabilă (AS) ca cel mai bun răspuns la ultima linie de terapie, sau progresie a afecțiunii în 12 luni după transplantul autolog de celule stem (TACS). Pacienții care erau refractari la chimioterapie sau cei a căror afecțiune a recidivat după două sau mai multe linii de terapie sistemică nu erau eligibili în general pentru transplantul de celule stem hematopoietice. Pacienții trebuie să fi primit înainte terapie cu anticorpi anti-CD20 și un regim cu antraciclină. Pacienții cu un limfom al SNC, cu istoric de transplant de celule stem (TCS) alogenic sau care au făcut terapie CAR anti-CD19 sau alte terapii cu celule T modificate genetic au fost excluși. Pacienții cu istoric de afecțiuni SNC (cum sunt crize epileptice sau ischemie cerebrovasculară), cu fracție de ejeție cardiacă mai mică de 50% sau saturație a oxigenului din aer mai mică de 92%, sau afecțiune autoimună ce necesită imunosupresie sistemică, nu au fost eligibili. Durata mediană de monitorizare a fost de 27,1 luni (încă în curs). În tabelul 4 este prezentat un rezumat al datelor demografice ale pacienților.

Tabelul 4: Rezumatul datelor demografice pentru ZUMA-1 faza 2 (analiză la 12 luni)

Categorie	Toți pacienții cu leucofereză (IdT) Cohortă 1 + 2 (N = 111)	Toți pacienții tratați (IdTm) Cohortă 1 + 2 (N = 101)
<i>Vârsta (ani)</i>		
Mediană (min, max)	58 (23, 76)	58 (23, 76)
≥ 65	23%	24%
Sexul masculin	69%	67%
<i>Rasă</i>		
Albă	85%	86%
Asiatică	4%	3%
Neagră	4%	4%
<i>Status ECOG</i>		
ECOG 0	41%	42%
ECOG 1	59%	58%
Numărul median al tratamentelor precedente (min, max)	3 (1, 10)	3 (1, 10)
Pacienți cu boală refractară la ≥ 2 linii de tratament precedente	77%	76%
Pacienți cu recidive în decurs de 1 an de la TCSH autolog	20%	21%
Pacienți cu indice de prognostic internațional 3/4	46%	46%
Pacienți cu stadiul de boală III/IV	85%	85%

Yescarta a fost administrat sub formă de perfuzie unică, cu o doză țintă de 2×10^6 celule CAR-T anti-CD19/kg după regimul de chimioterapie prin depleție limfocitară cu ciclofosfamidă intravenoasă 500 mg/m^2 și fludarabină intravenoasă 30 mg/m^2 cu 5, 4 și 3 zile înainte de administrarea Yescarta. Chimioterapia asociată între leucofereză și chimioterapia cu depleție limfocitară nu a fost permisă. Toți pacienții au fost spitalizați pentru observare timp de minim 7 zile după perfuzia cu Yescarta.

Din 111 pacienți care au efectuat leucofereză, 101 au primit Yescarta. Nouă pacienți nu au fost tratați, în principal din cauza unei afecțiuni progresive sau a evenimentelor adverse grave după înscriere și înainte de transmiterea celulelor. Unul din 111 pacienți nu a primit medicamentul din cauza unei probleme de producție. Durata mediană între leucofereză și administrarea medicamentului a fost de 17 zile (interval: între 14 și 51 de zile), iar durata mediană între leucofereză și perfuzie a fost de 24 de zile (interval: între 16 și 73 de zile). Doza mediană a fost de $2,0 \times 10^6$ celule T CAR anti-CD19/kg. Intenția de tratament (IdT) a fost definită ca toți pacienții cărora li s-a efectuat leucofereză. IdTm a fost definită ca toți pacienții cărora li s-a administrat Yescarta.

Criteriul principal de evaluare a fost rata de răspuns obiectiv (RRO). Criteriile secundare de evaluare au inclus durata răspunsului (DDR), rata de supraviețuire globală (RSG) și gravitatea evenimentelor adverse. RRO a fost prespecificată pentru testare la primii 92 de pacienți tratați și a fost semnificativ mai mare decât rata prespecificată de 20% ($P < 0,0001$).

În analiza principală, pe baza populației cu intenție de tratament modificată (IdTm) (perioada de monitorizare minimă de 6 luni), RRO a fost de 72%, iar rata de răspuns complet (RC) a fost de 51%, conform determinării efectuate de o comisie de evaluare independentă. În analiza de monitorizare la 12 luni (Tabelul 5), RRO a fost de 72%, iar rata RC a fost de 51%. Durata mediană de răspuns a fost de 1 lună (interval: între 0,8 și 6,3 luni). DR a fost superioară la pacienții care au obținut un RC în comparație cu pacienții cu cel mai bun răspuns dintre RP. Dintre cei 52 de pacienți care au avut un RC, 7 pacienți au avut o AS, iar 9 au avut un RP la evaluarea tumorii inițiale, care a devenit RC abia după 6,5 luni. Rezultatele RRO în cadrul subtipurilor PMBCL și DLBCL dezvoltat din limfom folicular au fost de 88% în ambele cazuri. Ratele RC au fost de 75% și, respectiv, de 56%. La 111 pacienți din populația cu IdT, RRO a fost de 66% și RC a fost de 47%. Alte rezultate au corespuns celor ale populației cu IdTm.

În analiza de monitorizare la 24 de luni, pe baza populației IdTm (rezultate furnizate de o comisie de evaluare independentă), ratele RRO și RC au fost de 74% și respectiv 54%. Durata mediană de răspuns a fost de 1,0 luni (interval: între 0,8 și 12,2 luni). DR a fost superioară la pacienții care au

obținut un RC în comparație cu pacienții cu cel mai bun răspuns de RP (Tabelul 5). Dintre cei 55 de pacienți care au avut un RC, 7 pacienți au avut o AS, iar 10 au avut un RP la evaluarea tumorii inițiale, care au devenit RC abia după 12 luni după perfuzia cu Yescarta. Durata mediană de răspuns și rata mediană de supraviețuire globală nu au fost obținute (Tabelul 5).

În faza 1 din ZUMA-1, au fost tratați 7 pacienți. Cinci pacienți au răspuns, inclusiv 4 RC. În cadrul analizei de monitorizare la 12 luni, 3 pacienți au rămas cu RC timp de 24 de luni după perfuzia cu Yescarta. La momentul analizei de monitorizare la 24 de luni, acești 3 pacienți au rămas cu RC la 30 și 35 de luni după perfuzia cu Yescarta.

Tabelul 5: Rezumatul rezultatelor de eficiență pentru studiul ZUMA-1 faza 2

Categorie	Toți pacienții cu leucofereză (IdT) Cohortă 1 + 2 (N = 111)		Toți pacienții tratați (IdTm) Cohortă 1+2 (N = 101)	
	analiză la 12 luni	analiză la 24 de luni	analiză la 12 luni	analiză la 24 de luni
RRO (%) [II 95%]	66 (56, 75)	68 (58, 76)	72 (62, 81)	74 (65, 82)
RC (%)	47	50	51	54
Durata răspunsului ^a , mediană (interval) în luni	14,0 (0,0, 17,3)	NE (0,0, 29,5)	14,0 (0,0, 17,3)	NE (0,0, 29,5)
Durata răspunsului ^a , RC, mediană (interval) în luni	NE (0,4, 17,3)	NE (0,4, 29,5)	NE (0,4, 17,3)	NE (0,4, 29,5)
Rată de supraviețuire globală, mediană (luni) [CI 95%]	17,4 (11,6, NE)	17,4 (11,6, NE)	NE (12,8, NE)	NE (12,8, NE)
RSG la 6 luni (%) [95% CI]	81,1 (72,5, 87,2)	81,1 (72,5, 87,2)	79,2 (69,9, 85,9)	79,2 (69,9, 85,9)
RSG la 9 luni (%) [95% CI]	69,4 (59,9, 77,0)	69,4 (59,9, 77,0)	69,3 (59,3, 77,3)	69,3 (59,3, 77,3)
RSG la 12 luni (%) [95% CI]	59,3 (49,6, 67,8)	59,5 (49,7, 67,9)	60,4 (50,2, 69,2)	60,4 (50,2, 69,2)
RSG la 24 de luni (%) [95% CI]	Nu se aplică	47,7 (38,2, 56,7)	Nu se aplică	50,5 (40,4, 59,7)

NE = nu se poate estima (nu a fost obținut)

a Durata răspunsului a fost cenzurată la momentul transplantului cu celule stem (TCS) pentru subiecții cărora li s-a efectuat TCS pe durata răspunsului

Notă: Analiza la 12 luni a avut o durată mediană de monitorizare de 15,1 luni.

Durata mediană de monitorizare este de 27,1 luni. RSG face trimitere la perioada de timp care începe cu data leucoferezii (IdT) sau a perfuziei Yescarta (IdTm) până în momentul decesului, indiferent de cauză.

SCHOLAR-1

A fost desfășurată o analiză cumulată, retrospectivă, la nivel de pacient, a rezultatelor LHN agresiv refractar (N = 636) (Crump et al., 2017) pentru obținerea confirmării ratei de răspuns cu control prespecificat de 20% și contextul istoric pentru interpretarea rezultatelor ZUMA-1. Analiza a inclus pacienți care nu au avut niciun răspuns (AS sau AP) la ultima linie de terapie sau a căror afecțiune a recidivat în termen de 12 luni după TACS. S-au evaluat răspunsul și supraviețuirea după tratament cu terapia de îngrijire standard disponibilă. RRO a fost de 26% [95% CI (21, 31)] iar rata RC a fost de 7% [95% CI (3, 15)], cu o RSG mediană de 6,3 luni.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nivelurile maxime de celule T CAR anti-CD19 au apărut în primele 8-15 zile după perfuzia cu Yescarta. Nivelul maxim median de celule T CAR anti-CD19 din sânge (C_{max}) a fost de 38,3 celule/ μ L (interval: 0,8-1513,7 celule/ μ L), care a scăzut la o mediană de 2,1 celule/ μ L într-o lună (interval: 0-167,4 celule/ μ L) și la o mediană de 0,4 celule/ μ L în 3 luni (interval: 0-28,4 celule/ μ L) după perfuzia cu Yescarta.

Vârsta (interval: 23 - 76 ani) și sexul nu au avut un impact semnificativ asupra ASC și C_{max} a Yescarta.

Numărul de celule T CAR anti-CD19 din sânge a fost asociat pozitiv cu răspunsul obiectiv (RC sau RP). Nivelul median C_{max} al celulelor T CAR anti-CD19 ale pacienților cu răspuns (N = 71) a fost cu 216% mai mare, comparativ cu nivelul corespunzător al pacienților fără răspuns (N = 25)

(43,6 celule/ μ L *versus* 20,2 celule/ μ L). $ASC_{Z_{iua} 0 - 28}$ mediană la pacienții cu răspuns (N = 71) a fost de 253% din nivelul corespunzător al pacienților fără răspuns (N = 25) (562,0 zile x celule/ μ L *versus* 222,0 zile x celule/ μ L).

Yescarta conține celule T autologe umane. Efectele metabolice anticipate constau în efectele tipice de degradare celulară date de mecanismele de epurare celulară. Se așteaptă astfel ca celulele T CAR perfuzate să fie eliminate în timp. Nivelurile de celule T CAR anti-CD19 au scăzut până la nivelurile normale până în Luna 3 de la administrarea perfuziei.

Nu au fost efectuate studii cu Yescarta la pacienții cu insuficiență hepatică și renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Yescarta conține celule T umane modificate, prin urmare, nu există probe reprezentative *in vitro*, modele *ex vivo* sau modele *in vivo* care să poată aborda în mod corect caracteristicile toxicologice ale medicamentului uman. Astfel, studiile toxicologice tradiționale folosite pentru dezvoltarea medicamentelor nu au fost efectuate.

Nu a fost efectuat niciun studiu de carcinogenicitate sau genotoxicitate cu medicamentul Yescarta.

Nu au fost efectuate studii pentru evaluarea efectelor medicamentului Yescarta asupra fertilității, reproducerii și dezvoltării.

6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Cryostor CS10
Clorură de sodiu
Albumină umană

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Medicamentul Yescarta este stabil timp de 1 an, congelat cu nitrogen lichid în faza de vapori (≤ -150 °C).

Stabilitatea Yescarta după finalizarea decongelării este de maximum 3 ore la temperatura camerei (25 °C). Cu toate acestea, perfuzia Yescarta trebuie administrată în interval de 30 minute de la finalizarea decongelării, iar durata totală de perfuzie cu Yescarta nu trebuie să depășească 30 minute. Produsul decongelat nu trebuie recongelat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Pungile cu Yescarta trebuie păstrate în nitrogen lichid în faza de vapori (≤ -150 °C) și Yescarta trebuie să rămână congelată până când pacientul este pregătit pentru tratament, pentru asigurarea administrării unor celule autologe vii viabile către pacient.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după decongelare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pungă de criostocare din etilen-acetat de vinil cu tub suplimentar sigilat și două porturi de perforare disponibile, care conține dispersie de celule aproximativ 68 ml.

Fiecare pungă de criostocare este ambalată individual într-o casetă de transport.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Iradieră ar putea determina inactivarea medicamentului.

Precauții care trebuie luate la transportul și eliminarea medicamentului

Yescarta trebuie transportat în incintă în recipiente închise, care asigură integritatea și nu permit scurgerile.

Yescarta conține celule sanguine umane modificate genetic. Pentru medicamentele neutilizate sau materialele reziduale trebuie respectate îndrumările locale privind manipularea deșeurilor biologice. Toate materialele care au fost în contact cu Yescarta (deșeurii solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate în conformitate cu îndrumările locale privind manipularea deșeurilor biologice.

7 DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8 NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1299/001

9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 august 2018

10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților substanței biologice active

Kite Pharma, Inc.
2355 Utah Avenue
El Segundo
California
CA 90245
Statele Unite ale Americii

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală specială și restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscurilor (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscurilor, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Elemente cheie:

Disponibilitatea tocilizumab și calificarea centrului

Pentru a reduce la minimum riscurile asociate cu tratamentul Yescarta, DAPP trebuie să se asigure că spitalele și centrele asociate acestora, care distribuie Yescarta, sunt calificate în mod special, în conformitate cu programul de distribuție a controlului stabilit.

DAPP trebuie să asigure accesul imediat, *in situ*, la cel puțin 1 doză de tocilizumab pentru fiecare pacient, ca medicație de tratament a CRS, înainte de tratamentul pacienților. Spitalele trebuie să aibă acces la o doză suplimentară de tocilizumab în decurs de 8 ore de la administrarea fiecărei doze.

Yescarta va fi furnizat numai spitalelor și centrelor asociate care sunt calificate și numai dacă profesioniștii din domeniul sănătății implicați în tratamentul pacientului au finalizat programul educativ.

Program educativ – Înainte de lansarea Yescarta în fiecare stat membru, DAPP împreună cu autoritatea națională competentă trebuie să ajungă la un acord privind conținutul și formatul materialelor educative.

Program educativ pentru profesionistul din domeniul sănătății (PDDS)

DAPP se va asigura că în orice stat membru în care Yescarta este pus pe piață, tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății despre care se anticipează că vor prescrie, distribui sau administra Yescarta li se va pune la dispoziție un document îndrumător pentru:

- facilitarea identificării CRS și a reacțiilor adverse neurologice grave
- facilitarea abordării terapeutice a CRS și a reacțiilor adverse neurologice grave
- asigurarea monitorizării adecvate a CRS și a reacțiilor adverse neurologice grave
- facilitarea furnizării tuturor informațiilor relevante pentru pacienți
- asigurarea faptului că reacțiile adverse sunt raportate în mod adecvat și precis
- asigurarea faptului că sunt furnizate instrucțiuni detaliate cu privire la procedura de decongelare
- înaintea tratării unui pacient, se va asigura că există disponibilitatea a cel puțin 1 doză de tocilizumab pentru fiecare pacient, în cadrul centrului

Program educativ pentru pacient

Pentru a informa și pentru a le explica pacienților

- riscurile de CRS și reacții adverse neurologice grave asociate cu Yescarta
- necesitatea raportării imediate a simptomelor către medicul curant
- necesitatea de a rămâne în apropierea unității în care li s-a administrat Yescarta timp de cel puțin 4 săptămâni după perfuzia cu Yescarta
- necesitatea de a purta permanent cardul de avertizare a pacientului

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare (SSPA): Pentru a evalua profilul de siguranță, inclusiv siguranța pe termen lung la pacienți cu afecțiuni maligne cu limfocite B tratați cu axicabtagen ciloleucel după punerea pe piață, solicitantul trebuie să efectueze și să depună un studiu bazat pe un registru	<ul style="list-style-type: none"> •Rapoarte de actualizare: Rapoarte de siguranță anuale și rapoarte intermediare la intervale de 5 ani •Raportul final al rezultatelor studiului: Decembrie 2038

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**RECIPIENT EXTERN (CASETĂ)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Yescarta 0,4 – 2×10^8 celule dispersie pentru perfuzie
axicabtagen ciloleucel (celule T viabile CAR+)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Celulele T autologe transduse cu vectori retrovirali conțin un receptor de antigen himeric (CAR) anti-CD19 CD28/CD3-zeta cu doză țintă de 2×10^6 celule T viabile CAR-pozitive anti-CD19/kg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Cryostor CS10, albumină umană, clorură de sodiu. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie pentru perfuzie

O pungă sterilă pentru perfuzie.

Conținut: aproximativ 68 ml de dispersie de celule.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se iradia.

Numai pentru utilizare intravenoasă.

A se amesteca ușor conținutul pungii în timpul decongelării.

A NU se folosi un filtru de depleție leucocitară.

STOP! A se confirma ID-ul pacientului înainte de perfuzie.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Numai pentru utilizare autologă.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra congelat în nitrogen lichid în fază de vapori ≤ -150 °C.
A nu se recongela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Conține celule modificate genetic.
A se elimina în conformitate cu îndrumările locale privind manipularea deșeurilor biologice.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1299/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot:
ID pacient Kite:
ID suplimentar pacient:
Nume pacient:
Data nașterii pacientului:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PUNGĂ PENTRU PERFUZIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Yescarta 0,4 – 2 x 10⁸ celule dispersie pentru perfuzie
axicabtagen ciloleucel (celule T viabile CAR+)
Numai pentru utilizare intravenoasă.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot:
ID pacient Kite:
ID suplimentar pacient:
Nume pacient:
Data de naștere a pacientului:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

O pungă sterilă pentru perfuzie.
Conținut: aproximativ 68 ml dispersie de celule.

6. ALTE INFORMAȚII

Numai pentru utilizare autologă.
A se verifica ID-ul pacientului.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Yescarta 0,4 – 2 x 10⁸ celule dispersie pentru perfuzie axicabtagen ciloleucel (celule T viabile CAR+)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da un Card de avertizare a pacientului. Citiți-l cu atenție și respectați instrucțiunile de pe acesta.
- Arătați întotdeauna medicului sau asistentei medicale Cardul de avertizare a pacientului când mergeți la o consultație sau la spital.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Yescarta și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Yescarta
3. Cum este administrat Yescarta
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Yescarta
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Yescarta și pentru ce se utilizează

Yescarta este un tip de medicament numit „terapie cu celule modificate genetic”.

Yescarta este creat special pentru dumneavoastră, ca administrare unică a propriilor dumneavoastră leucocite modificate. Acesta se administrează prin picurare (*perfuzie*) într-o venă (*intravenos*).

Se folosește pentru tratarea afecțiunilor agresive la adulți cu limfom cu celule B mari (DLBCL) și limfom mediastinal primar cu celule B mari (PMBCL) care afectează țesutul limfatic (parte din sistemul imunitar) și care afectează un tip de leucocite numite limfocite B și alte organe din corp. În țesutul dumneavoastră se acumulează prea multe astfel de leucocite anormale și cauzează simptomele pe care le aveți. Acest medicament se folosește pentru tratarea acestor afecțiuni atunci când alte medicamente disponibile nu mai funcționează pentru dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Yescarta

Nu utilizați Yescarta dacă sunteți alergic la oricare dintre ingredientele acestui medicament (enumerat la pct. 6). În cazul în care credeți că ați putea fi alergic, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

Atenționări și precauții

Yescarta este creat special din propriile dumneavoastră celule și trebuie administrat numai dumneavoastră.

Înainte de a vi se administra Yescarta trebuie să spuneți medicului dacă dumneavoastră:

- aveți probleme la nivelul sistemului nervos (cum sunt convulsii, accident vascular cerebral sau pierderi de memorie).
- aveți probleme cu rinichii.
- aveți un număr scăzut de celule în sânge (analize de sânge).
- vi s-a efectuat un transplant cu celule stem în ultimele 4 luni.
- aveți probleme cu plămâni, inima sau cu tensiunea arterială (mică sau mare).
- aveți semne sau simptome de boală grefă contra gazdă. Acest lucru se întâmplă atunci când celule transplantate atacă corpul, provocând simptome cum sunt erupții trecătoare pe piele, greață, vărsături, diaree și scaune cu sânge.
- observați înrăutățirea simptomelor legate de cancerul dumneavoastră. Dacă aveți limfom, acestea ar putea include febră, senzație de slăbiciune, transpirații nocturne și pierdere bruscă în greutate.
- aveți o infecție. Această infecție trebuie tratată înainte de perfuzia cu Yescarta.
- ați avut infecție cu virusul hepatitei B, hepatitei C sau cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

Dacă oricare dintre cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra Yescarta.

Teste și controale

Înainte de a vă administra Yescarta, medicul dumneavoastră va:

- verifica plămâni, inima și tensiunea dumneavoastră arterială.
- controla dacă sunt prezente semne de infecție; orice infecție trebuie tratată înainte de a vi se administra Yescarta.
- verifica agravarea cancerului dumneavoastră.
- controla dacă sunt prezente semne de boală grefă contra gazdă, care poate apărea după un transplant.
- verifica sângele dumneavoastră pentru a determina concentrația de acid uric și pentru a vedea cât de multe celule canceroase există în sângele dumneavoastră. Acest lucru va arăta dacă există posibilitatea ca dumneavoastră să dezvoltați o afecțiune numită sindrom de liză tumorală. Este posibil să vi se administreze medicamente pentru a preveni această afecțiune.
- verifica dacă există o infecție cu virusul hepatitei B, hepatitei C sau cu HIV.
- verifica dacă vi s-a efectuat o vaccinare în ultimele 6 săptămâni sau sunteți programat să vi se efectueze o vaccinare în următoarele luni.

După ce vi s-a administrat Yescarta:

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți oricare dintre următoarele:

- Frisoane, oboseală extremă, slăbiciune, amețală, dureri de cap, tuse, dificultăți de respirație sau ritm rapid de bătaie al inimii, care pot fi simptomele unei afecțiuni cunoscute sub numele de sindrom de eliberare de citokine. Măsurați-vă temperatura de două ori pe zi timp de 3-4 săptămâni după tratamentul cu Yescarta. Dacă temperatura dumneavoastră este crescută, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- Convulsii, tremurat, dificultăți de vorbire sau vorbire neclară, pierderea cunoștinței sau un nivel de cunoștință scăzut, confuzie și dezorientare, pierderea echilibrului sau a coordonării
- Febră, care poate fi un simptom de infecție.
- Oboseală extremă, slăbiciune și dispnee, care pot fi simptomele unei lipse de eritrocite.
- Sângerare sau învinețire ușoară, care pot fi simptomele unor niveluri scăzute de trombocite din sânge.

Medicul dumneavoastră va verifica periodic analizele dumneavoastră de sânge, deoarece numărul de celule și alte componente ale sângelui poate scădea.

Nu donați sânge, organe, țesuturi sau celule pentru transplanturi.

Dacă vi se aplică vreuna dintre cele de mai sus (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală înainte de a vi se administra Yescarta. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă acorde o îngrijire specială în timpul tratamentului cu Yescarta.

În unele cazuri, este posibil să nu se poată administra tratamentul planificat cu Yescarta. De exemplu:

- Dacă perfuzia cu Yescarta întârzie cu peste 2 săptămâni după ce ați primit chimioterapia de pregătire și trebuie să primiți mai multă chimioterapie de pregătire.

Copii și adolescenți

Yescarta nu trebuie folosit la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Yescarta împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Înainte de administrarea Yescarta, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați alte medicamente care vă slăbesc sistemul imunitar, cum sunt corticosteroizii, deoarece aceste medicamente pot interfera cu efectul Yescarta.

În mod special, nu trebuie să vi se administreze anumite vaccinuri, numite vaccinuri vii:

- În intervalul de 6 săptămâni care precede administrarea ciclului scurt de chimioterapie (numită chimioterapie cu depleție limfocitară) pentru a prepara organismul dumneavoastră pentru celulele Yescarta.
- În timpul tratamentului cu Yescarta.
- După tratament, în timp ce sistemul imunitar se reface.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă este necesar să vă vaccinați.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament. Acest lucru este necesar deoarece nu se cunosc efectele Yescarta la femeile gravide sau care alăptează și medicamentul poate afecta fătul sau sugarul alăptat la sân.

- Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă după tratamentul cu Yescarta, discutați imediat cu medicul dumneavoastră.
- Vi se va efectua un test de sarcină înaintea începerii tratamentului. Yescarta trebuie administrat numai dacă rezultatele indică faptul că nu sunteți gravidă.

Discutați despre sarcină cu medicul dumneavoastră, dacă vi s-a administrat Yescarta.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele persoane se pot simți oboseite, amețite sau pot să experimenteze tremurat după administrarea medicamentului Yescarta. În cazul în care vi se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje grele timp de cel puțin 8 săptămâni după perfuzie sau până când medicul dumneavoastră vă transmite că v-ați recuperat complet.

Yescarta conține sodiu

Acest medicament conține 300 mg de sodiu (componenta principală din sarea de masă/de gătit) în fiecare perfuzie. Aceasta este echivalentă cu 15% din doza maximă zilnică de sodiu recomandată pentru un adult.

3. Cum este administrat Yescarta

Yescarta vă va fi întotdeauna administrat de către un profesionist din domeniul sănătății.

- Deoarece Yescarta este creat din propriile dumneavoastră leucocite, aceste celule vor fi prelevate de la dumneavoastră pentru prepararea medicamentului. Medicul dumneavoastră vă va recolta o cantitate de sânge utilizând un cateter poziționat în vena dumneavoastră (o procedură numită leucofereză). Unele dintre leucocitele din sângele dumneavoastră sunt separate de sânge și restul sângelui dumneavoastră este repus în venă. Această procedură poate dura între 3 și 6 ore și poate fi necesar să se repete.
- Leucocitele dumneavoastră sunt congelate și trimise pentru a produce Yescarta. De obicei sunt necesare aproximativ 3 - 4 săptămâni pentru a primi terapia dumneavoastră cu Yescarta, dar acest interval de timp poate varia.

Medicamente administrate înainte de tratamentul cu Yescarta

Cu 30 - 60 minute înainte de a vi se administra Yescarta este posibil să primiți alte medicamente, pentru a preveni reacțiile legate de perfuzie și febra. Aceste medicamente pot include:

- Paracetamol.
- Un antihistaminic cum este difenhidramina.

Înainte de administrarea Yescarta, veți primi alte medicamente, cum este chimioterapia de pregătire, care vor permite multiplicarea leucocitelor modificate din Yescarta în organismul dumneavoastră, atunci când medicamentul vă este administrat.

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vor verifica cu atenție dacă medicamentul este al dumneavoastră.

Cum vi se administrează Yescarta

- Yescarta este un tratament unic. Nu vi se va administra din nou.
- Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor administra o singură perfuzie cu Yescarta în venă, timp de aproximativ 30 de minute.
- Yescarta conține celule sanguine umane. Prin urmare, medicul dumneavoastră care manipulează Yescarta va lua măsurile adecvate de precauție (va purta mănuși și ochelari) pentru a evita transmiterea potențială a bolilor infecțioase.

Trebuie să primiți perfuzia cu Yescarta într-o unitate clinică autorizată și să fiți externat numai după ce medicul dumneavoastră crede că puteți pleca acasă în siguranță.

Medicul dumneavoastră vă poate face teste de sânge pentru verificarea efectelor secundare.

După ce vi s-a administrat Yescarta

- Programați-vă să rămâneți în apropierea spitalului în care ați fost tratat timp de cel puțin 4 săptămâni după ce vi s-a administrat Yescarta. Medicul dumneavoastră vă va recomanda să reveniți zilnic la spital, timp de cel puțin 10 zile și va lua în considerare posibilitatea ca dumneavoastră să rămâneți internat în primele 10 zile după perfuzie. Acest lucru este necesar pentru ca medicul să poată controla dacă tratamentul dumneavoastră funcționează și să vă poată ajuta dacă aveți orice reacție adversă.

În cazul în care ratați o vizită, contactați-vă medicul sau unitatea clinică autorizată cât mai repede posibil pentru o reprogramare.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Yescarta poate provoca efecte secundare ale sistemului imunitar, care pot fi grave sau vă pot pune viața în pericol și pot cauza decesul.

Următoarele efecte secundare au fost raportate cu Yescarta.

Foarte frecvente (pot afecta peste 1 din 10 persoane)

- Febră, frisoane, tensiune arterială mică, care poate provoca simptome de amețeală, confuzie, lichid în plămâni, care pot fi grave sau letale (toate sunt simptomele unei afecțiuni numite sindrom de eliberare de citokine).
- Febră sau frisoane.
- Număr scăzut de eritrocite (celulele care transportă oxigen), care vă poate face să vă simțiți foarte obosit și lipsit de energie.
- Tensiune arterială mică, amețeală.
- Greață, constipație, diaree, dureri de stomac sau vărsături.
- Durere de cap, nivel scăzut de cunoștință, dificultăți de vorbire, agitație, tremurat.
- Număr scăzut de leucocite, care sunt importante pentru combaterea infecțiilor.
- Niveluri scăzute de sodiu, fosfat sau potasiu, care vor apărea la testele de sânge.
- Modificarea ritmului sau frecvenței bătăilor inimii.
- Anxietate.
- Număr scăzut de celule care ajută la închegarea sângelui (trombocitopenie).
- Infecții în sânge cauzate de bacterii, virusuri sau alte tipuri de infecții.
- Dispnee, tuse.
- Niveluri scăzute de anticorpi numiți imunoglobuline, ceea ce poate provoca infecții.
- Tensiune arterială mare.
- Umflarea membrelor, lichid în jurul plămânilor (efuziune pleurală).
- Durere musculară și la nivelul încheieturilor, durere de spate.
- Oboseală extremă.
- Deshidratare.
- Scăderea poftei de mâncare, scădere în greutate.
- Confuzie.
- Niveluri crescute de enzime hepatice, care vor fi evidențiate la analizele de sânge.
- Gură uscată.
- Nivel scăzut de oxigen în sânge.
- Durere la nivelul mâinilor sau al picioarelor.

Frecvente (pot afecta cel mult 1 din 10 persoane)

- Dificultăți de înțelegere a numerelor, pierderi de memorie, convulsii, pierderea controlului mișcărilor corpului.
- Insuficiență renală, care face corpul să rețină lichid, reacție ce poate fi gravă sau vă poate pune viața în pericol.
- Lichid în plămâni.
- Infecție pulmonară.
- Oprirea bruscă și neașteptată a inimii (stop cardiac). Aceasta este o reacție gravă și vă poate pune viața în pericol.
- Insuficiență cardiacă.
- Spasme musculare.
- Dificultate de înghițire.
- Scurgeri de lichide din vasele de sânge în țesutul înconjurător. Acestea pot cauza creșterea în greutate și dificultăți de respirație.
- Niveluri scăzute de calciu care vor fi evidențiate la analizele de sânge.
- Infecții ale sângelui cauzate de ciuperci.

- Niveluri scăzute de albumină care vor fi evidențiate la analizele de sânge.
- Erupție trecătoare pe piele
- Niveluri crescute ale bilirubinei care vor indica cum funcționează ficatul dumneavoastră și care vor fi evidențiate la analizele de sânge.
- Semne și simptome ale cheagurilor de sânge.
- Dificultate de somn.
- Hipersensibilitate.

Mai puțin frecvente (pot afecta cel mult 1 din 100 persoane)

- Inflamație și edem la nivelul măduvei spinării, ceea ce poate provoca paralizia parțială sau totală a membrelor și a toracelui.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră în cazul în care experimentați oricare dintre reacțiile adverse prezentate mai sus. Nu încercați să vă tratați simptomele cu alte medicamente, pe cont propriu.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Yescarta

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta ambalajului sau punga pentru perfuzie.

Se păstrează congelat cu nitrogen lichid în fază de vapori ≤ -150 °C până la decongelare pentru utilizare.

A nu se recongela.

Deoarece acest medicament va fi administrat de către profesioniști din domeniul sănătății, aceștia sunt responsabili de eliminarea corectă a medicamentului. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului. Acest medicament conține celule sanguine modificate genetic. Pentru medicamentele neutilizate sau materialele reziduale trebuie respectate îndrumările locale aplicabile privind manipularea deșeurilor biologice.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Yescarta

Substanța activă este axicabtagen ciloleucel. Fiecare pungă de perfuzie specifică pacientului conține o dispersie de celule T anti-CD19 în aproximativ 68 mL pentru o doză țintă de celule T viabile CAR – pozitive anti-CD19 de 2×10^6 /kg.

Celelalte componente (excipienți) sunt: Cryostor CS10, clorură de sodiu, albumină umană. Vezi pct. 2 „Yescarta conține sodiu”.

Cum arată Yescarta și conținutul ambalajului

Yescarta este o dispersie de celule transparentă spre opacă, de culoare alb-roșiatică, pentru perfuzie, furnizată într-o pungă pentru perfuzie, ambalată individual într-o casetă metalică. O singură pungă de perfuzie conține aproximativ 68 ml de dispersie de celule.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Gilead Sciences 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:*Pregătirea Yescarta*

- Se verifică dacă identitatea pacientului (ID) se potrivește cu identificatorii pacientului de pe caseta Yescarta.
- Punga de Yescarta nu trebuie să fie îndepărtată de pe casetă în cazul în care informațiile de pe eticheta specifică pacientului nu se potrivesc cu pacientul respectiv.
- Se îndepărtează punga de Yescarta de pe casetă atunci când ID-ul pacientului este confirmat.
- Se verifică dacă informațiile pacientului de pe eticheta casetei corespund celor scrise pe eticheta de pe pungă.
- Se verifică punga medicamentului pentru a nu prezenta daune ale integrității recipientului înainte de decongelare. În cazul în care punga este compromisă, se urmează instrucțiunile locale (sau contactat imediat Kite).
- Se amplacează punga pentru perfuzie într-o altă pungă sterilă sau conform instrucțiunilor locale.
- Se decongelează medicamentul Yescarta la aproximativ 37 °C prin baie de apă sau decongelare uscată, până când nu mai există gheață vizibilă în punga pentru perfuzie. Conținutul pungii se amestecă ușor pentru dizolvarea cocoloașelor de material celular. În cazul în care rămân cocoloașe vizibile, conținutul pungii se amestecă în continuare, pentru un amestec uniform. Cocoloașele mici de material celular trebuie să se dizolve prin amestecare manuală ușoară. Medicamentul Yescarta nu trebuie spălat, răsturnat și/sau resuspendat într-un nou mediu înainte de perfuzie. Decongelarea ar trebui să dureze în jur de 3-5 minute.
- După decongelare, Yescarta este stabil la temperatura camerei (20 °C – 25 °C), timp de până la 3 ore.

A NU se utiliza un filtru de depleție leucocitară.

Administrare

- Perfuzia intravenoasă cu Yescarta trebuie inițiată la ordinul și sub supravegherea unui profesionist în domeniul sănătății, cu experiență în tratamentul afecțiunilor maligne hematologice și instruit pentru administrarea și abordarea terapeutică a pacientului tratat cu Yescarta.
- Înaintea perfuziei și pe durata perioadei de recuperare trebuie asigurate cel puțin 1 doză de tocilizumab pentru fiecare pacient și echipament de urgență. Spitalele trebuie să aibă acces la o doză suplimentară de tocilizumab în decurs de 8 ore de la administrarea fiecărei doze.
- Identitatea pacientului trebuie să se potrivească cu identificatorii pacientului de pe punga perfuziei.
- Yescarta este numai pentru utilizare autologă.
- Yescarta trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă folosind tubulatură intravenoasă care nu conține latex, fără filtru de depleție leucocitară, în decurs de 30 de minute, prin gravitație sau pompă peristaltică.
- Conținutul pungii trebuie agitat ușor în timpul administrării perfuziei cu Yescarta, pentru a preveni apariția aglutinărilor de material celular. Trebuie administrat prin perfuzie întregul conținut al pungilor.
- Trebuie folosită soluție sterilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (sodiu 0,154 mmol per ml) pentru pregătirea tubulaturii înainte de perfuzie, precum și pentru clătirea ei după perfuzie. Yescarta este stabil la temperatura camerei timp de până la 3 ore după dezghețare. După perfuzarea întregului conținut de Yescarta, punga perfuzabilă se clătește cu 10 până la 30 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), prin amorsare inversă, pentru a se asigura faptul că pacientului i se administrează prin perfuzie un număr cât mai mare de celule.

Măsuri de precauție ce trebuie luate înaintea manipulării sau administrării Yescarta

- Yescarta conține celule sanguine umane modificate genetic. Trebuie respectate îndrumările locale privind manipularea deșeurilor biologice, în vederea eliminării.
- Toate materialele care au intrat în contact cu Yescarta (deșeuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșeuri cu potențial infecțios, în conformitate cu îndrumările locale privind manipularea deșeurilor biologice.
- Yescarta trebuie transportat în incintă în recipiente închise, care asigură integritatea și nu permit scurgerile.
- Yescarta este preparat din sângele autolog al pacientului, recoltat prin leucofereză. Materialul de leucofereză al pacientului și Yescarta pot prezenta riscul de transmitere a virusurilor infecțioase pentru profesionistul în domeniul sănătății care manipulează medicamentul. Prin urmare, profesionistul în domeniul sănătății trebuie să ia măsurile adecvate de precauție (va purta mănuși și ochelari) când manipulează material de leucofereză sau Yescarta, pentru a evita transmiterea potențială a bolilor infecțioase.