

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Yescarta 0,4 – 2 x 10⁸ buniek infúzna disperzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

Yescarta (axikabtagén-ciloleucel) je geneticky modifikovaná autológna T-bunková imunoterapia cieleňá proti antigénu CD19. Na prípravu lieku Yescarta sa odoberú pacientove vlastné T-bunky a geneticky sa modifikujú *ex vivo* pomocou retrovírusovej transdukcie tak, aby došlo k expresii chimérneho antigénového receptora (CAR), ktorý obsahuje myšací anti-CD19 variabilný fragment jednoduchého reťazca naviazaného na kostimulačnú doménu CD28 a signalizačnú doménu CD3-zeta. Tieto anti-CD19 CAR-pozitívne životaschopné T-bunky sa expandujú a infúzne zavádzajú naspäť do pacienta, kde môžu rozpoznať a odstrániť cieľové bunky s expresiou antigénu CD19.

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Jeden infúzny vak špecifický pre konkrétneho pacienta Yescarta obsahuje disperziu anti-CD19 CAR T-buniek v približne 68 ml na cieľovú dávku 2 x 10⁶ anti-CD19 CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek/kg telesnej hmotnosti (rozsah: 1 x 10⁶ – 2 x 10⁶ buniek/kg), s maximom 2 x 10⁸ anti-CD19 CAR T-buniek.

Pomocné látky so známym účinkom

Jeden vak lieku Yescarta obsahuje 300 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzna disperzia.

Číra až nepriehľadná, biela až červená disperzia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Yescarta je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým lymfómom B-pôvodu (DLBCL) a primárnym mediastinálnym veľkobunkovým lymfómom B-pôvodu (PMBCL) po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liek Yescarta sa musí podávať v kvalifikovanom klinickom prostredí.

Liečba liekom Yescarta sa má začať pod vedením a dohľadom zdravotníckeho pracovníka so skúsenosťami v liečbe hematologických malignít, ktorý je vyškolený v podávaní lieku a v liečbe

pacientov liečených liekom Yescarta. Pred podaním infúzie musí byť k dispozícii aspoň 1 dávka tocilizumabu na použitie v prípade syndrómu uvoľnenia cytokínov (cytokine release syndrome, CRS), ako aj núdzové vybavenie. Zdravotnícke zariadenie musí mať prístup k ďalšej dávke tocilizumabu do 8 hodín od každej predchádzajúcej dávky.

Dávkovanie

Liek Yescarta je určený iba na autológne použitie (pozri časť 4.4).

Jedna dávka lieku Yescarta obsahuje 2×10^6 CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek na kg telesnej hmotnosti (alebo maximálne 2×10^8 CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek v prípade pacientov s hmotnosťou 100 kg a vyššou) v približne 68 ml disperzie v infúznom vaku.

Pred začatím režimu lymfodeplécie sa musí potvrdiť dostupnosť lieku Yescarta .

Pred liečbou (lymfodeplečná chemoterapia)

- režim lymfodeplečnej chemoterapie je zložený z intravenózneho cyklofosfamidu 500 mg/m^2 a intravenózneho fludarabínu 30 mg/m^2 sa podáva 5., 4. a 3. deň pred infúziou lieku Yescarta.

Predchádzajúca medikácia

- odporúča sa podať paracetamol 500 -1 000 mg perorálne a difenhydramín 12,5 až 25 mg intravenózne alebo perorálne (alebo ekvivalent) približne 1 hodinu pred infúziou lieku Yescarta,
- profylaktické používanie systémových kortikosteroidov sa neodporúča, pretože môžu interferovať s aktivitou lieku Yescarta.

Monitorovanie

- počas prvých 10 dní po infúzii je potrebné pacientov denne monitorovať z hľadiska prejavov a príznakov potenciálneho CRS, neurologických udalostí a iných toxicít. Lekári majú zvážiť hospitalizáciu počas prvých 10 dní po infúzii alebo pri prvých prejavoch alebo príznakoch CRS a/alebo neurologických udalostiach,
- po prvých 10 dňoch po podaní infúzie má byť pacient monitorovaný podľa uváženia lekára,
- pacientov je potrebné poučiť, aby zostali v blízkosti kvalifikovaného klinického zariadenia najmenej 4 týždne po infúzii.

Osobitné skupiny

Pacienti s infekciou spôsobenou vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV), vírusom hepatitídy B (HBV) a vírusom hepatitídy C (HCV)

Nie sú žiadne klinické skúsenosti u pacientov s aktívnou infekciou spôsobenou vírusmi HIV, HBV alebo HCV.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Yescarta u detí a dospelých mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Starší pacienti

U pacientov ≥ 65 rokov nie je potrebná úprava dávky. Účinnosť bola konzistentná v celej populácii liečených pacientov.

Spôsob podávania

Liek Yescarta sa podáva formou intravenózneho infúzie.

Liek Yescarta nesmie byť ožiarený. NEpoužívajte leukodeplečný filter.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Tento liek obsahuje geneticky modifikované ľudské krvné bunky. Zdravotnícki pracovníci, ktorí pracujú s liekom Yescarta, majú preto prijať príslušné opatrenia (používať rukavice a ochranné okuliare), aby zabránili možnému prenosu infekčných ochorení.

Príprava lieku Yescarta

- overte, či sa totožnosť pacienta (ID) zhoduje s identifikačnými údajmi pacienta uvedenými na kazete lieku Yescarta,
- vak s liekom Yescarta sa nesmie vybrať z kazety, ak sa špecifické informácie pacienta uvedené na štítku nezhodujú s daným pacientom,
- po overení totožnosti pacienta (ID) vyberte vak s liekom Yescarta z kazety,
- overte, či informácie pacienta uvedené na štítku kazety zodpovedajú informáciám uvedeným na štítku vaku,
- pred rozmrazením skontrolujte vak s liekom, či nie je narušená celistvosť balenia. Ak je vak poškodený, dodržiavajte miestne usmernenia (alebo ihneď kontaktujte podporu Kite),
- umiestnite infúzny vak do druhého sterilného vaku alebo podľa miestnych usmernení,
- rozmrazte liek Yescarta pri teplote približne 37 °C použitím vodného kúpeľa alebo metódy suchého rozmrazovania, až kým v infúznom vaku už nie je viditeľný ľad. Jemne premiešajte obsah vaku, aby sa rozptýlili zhluky bunkového materiálu. Ak zostanú viditeľné zhluky buniek, pokračujte v jemnom premiešavaní obsahu vaku. Malé zhluky bunkového materiálu sa majú rozptýliť jemným ručným premiešavaním. Liek Yescarta sa pred infúziou nesmie premývať, odstred'ovať a/alebo opakovane suspendovať v nových médiách. Rozmrazovanie by malo trvať približne 3 až 5 minút,
- po rozmrazení je liek Yescarta stabilný pri izbovej teplote (20 °C až 25 °C) až 3 hodiny.

Podávanie

- iba na autológne použitie,
- pred infúziou a počas monitorovacieho obdobia je potrebné mať k dispozícii tocilizumab a núdzové vybavenie,
- nesmie sa používať leukodeplečný filter ,
- na podanie lieku Yescarta sa odporúča centrálny žilový prístup,
- znovu overte totožnosť (ID) pacienta, aby sa zhodovala s identifikačnými údajmi pacienta uvedenými na vaku s liekom Yescarta,
- hadičku pred podaním infúzie naplňte roztokom 0,9 % chloridu sodného (0,154 mmol sodíka v ml),
- podajte infúziou celý obsah vaku s liekom Yescarta do 30 minút použitím gravitácie alebo peristaltickej pumpy. Liek Yescarta je stabilný pri izbovej teplote až do 3 hodín po rozmrazení,
- vak počas podávania infúzie lieku Yescarta jemne premiešavajte, aby sa predišlo zhlukovaniu buniek,
- po infúznom podaní celého obsahu vaku hadičku prepláchnite roztokom 0,9 % chloridu sodného (0,154 mmol sodíka v ml) pri rovnakej infúznej rýchlosti, aby sa zabezpečilo, že sa podal všetok liek Yescarta.

Špeciálne opatrenia na likvidáciu, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Zohľadniť sa musia kontraindikácie lymfodeplečnej chemoterapie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zabezpečila (do)sledovateľnosť, má sa počas obdobia 30 rokov uchovávať názov lieku, číslo šarže a meno liečeného pacienta.

Všeobecné

Vzhľadom na riziká súvisiace s liečbou liekom Yescarta sa má infúzia oddialiť, ak sa u pacienta vyskytne niektorý z nasledujúcich stavov:

- pretrvávajúce závažné nežiaduce reakcie (najmä pľúcne reakcie, kardiovaskulárne reakcie alebo hypotenzia) vrátane závažných nežiaducich reakcií z predchádzajúcich chemoterapií,
- aktívna nekontrolovaná infekcia,
- aktívna reakcia štep proti hostiteľovi (GVHD).

Pacienti liečení liekom Yescarta nemajú darovať krv, orgány, tkanivá ani bunky na transplantáciu.

Liek Yescarta je určený výhradne na autológne použitie a nesmie sa podávať iným pacientom. Pred podaním infúzie sa musí totožnosť pacienta zhodovať s identifikačnými údajmi pacienta uvedenými na infúznom vaku a kazete lieku Yescarta. Infúziu lieku Yescarta nezavádzajte, ak sa špecifické informácie pacienta uvedené na štítku nezhodujú s daným pacientom.

Súbežné ochorenie

Pacienti s aktívnou poruchou CNS alebo s nedostatočnou renálnou, hepatálnou, pulmonálnou alebo srdcovou funkciou budú pravdepodobne náchylnejší na následky nežiaducich reakcií opísaných nižšie a vyžadujú mimoriadnu pozornosť.

Primárny lymfóm centrálného nervového systému (CNS)

Nie sú žiadne skúsenosti s používaním lieku Yescarta u pacientov s primárnym lymfómom CNS. Pomer prínosu a rizika lieku Yescarta v tejto populácii preto nebol stanovený.

Syndróm uvoľnenia cytokínov

Takmer u všetkých pacientov sa vyskytol určitý stupeň CRS. Závažný CRS vrátane život ohrozujúcich a fatálnych reakcií sa veľmi často pozoroval v prípade lieku Yescarta s časom do nástupu od 1 do 12 dní (pozri časť 4.8). Liečba CRS má prebiehať podľa uváženia lekára na základe klinických prejavov pacienta a podľa algoritmu liečby CRS uvedeného v tabuľke 1. V prípade stredne závažného alebo závažného CRS spojeného s liekom Yescarta sa podávala liečba založená na inhibítore receptora interleukínu-6 (IL-6), ako je napríklad tocilizumab.

Pred podaním infúzie lieku Yescarta musí byť na pracovisku k dispozícii na podanie aspoň 1 dávka tocilizumabu na pacienta. Zdravotnícke zariadenie má mať prístup k ďalšej dávke tocilizumabu do 8 hodín od každej predchádzajúcej dávky.

Najmenej 10 dní po podaní infúzie, v kvalifikovanom klinickom zariadení, denne monitorujte pacientov z hľadiska prejavov a príznakov CRS. Po prvých 10 dňoch po podaní infúzie má byť pacient monitorovaný podľa uváženia lekára.

Pacientom odporučte, aby zostali v blízkosti kvalifikovaného klinického zariadenia aspoň 4 týždne po podaní infúzie a aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia prejavy alebo príznaky CRS. Boli vyvinuté postupy liečby na zmiernenie niektorých príznakov CRS u pacientov užívajúcich liek Yescarta. Tie zahŕňajú použitie tocilizumabu alebo tocilizumabu a kortikosteroidov na stredne závažný, závažný alebo život ohrozujúci CRS, ako je zhrnuté v tabuľke 1. Pacientov, u ktorých sa vyskytne CRS 2. alebo vyššieho stupňa (napr. hypotenzia, nereagovanie na tekutiny alebo hypoxia

vyžadujúca suplementáciu kyslíkom), je potrebné monitorovať kontinuálnou telemetriou srdca a pulzovou oximetriou. V prípade pacientov so závažným CRS zvážte vykonanie echokardiogramu na posúdenie funkcie srdca. V prípade závažného alebo život ohrozujúceho CRS zvážte podpornú liečbu v rámci intenzívnej starostlivosti.

Liek Yescarta sa nemá podávať pacientom s aktívnymi infekciami alebo so zápalovým ochorením, kým tieto stavy neodznejú.

Je známe, že CRS súvisí s dysfunkciou cieľových orgánov (napr. pečenej, obličkovej, srdcovej a pľúcnej). Okrem toho môže pri CRS dôjsť k zhoršeniu existujúcich patologických stavov orgánov. Pacienti s medicínsky významnou dysfunkciou srdca sa majú liečiť podľa noriem intenzívnej starostlivosti a majú sa zvážiť určité opatrenia, napríklad echokardiografia.

Diagnostikovanie CRS vyžaduje vylúčenie alternatívnych príčin systémovej zápalovej odpovede, vrátane infekcie. V prípade febrilnej neutropénie, vyhodnoťte infekciu a liečte ju širokospektrálnymi antibiotikami, tekutinami a inou podpornou starostlivosťou, podľa lekárskej indikácie.

U pacientov so závažným alebo nereagujúcim CRS je potrebné zvážiť vyšetrenie na hemofagocytujúcu lymfohistiocytózu/syndróm aktivovaných makrofágov (HLH/MAS).

Liek Yescarta po podaní tocilizumabu a kortikosteroidov naďalej expanduje a pretrváva. Na liečbu CRS súvisiaceho s liekom Yescarta sa neodporúča použiť antagonistov tumor nekrotizujúceho faktora (TNF).

Tabuľka 1: Klasifikácia CRS a usmernenia pre liečbu

Stupeň CRS (a)	Tocilizumab	Kortikosteroidy
1. stupeň Príznaky vyžadujú iba symptomatickú liečbu (napr. horúčka, nauzea, únava, bolesť hlavy, myalgia, malátnosť).	N/A	N/A
2. stupeň Príznaky vyžadujú a reagujú na mierny zásah. Potreba kyslíka menej ako 40 % FiO ₂ , alebo hypotenzia reagujúca na tekutiny alebo nízku dávku jedného vazopresora alebo toxicita orgánov 2. stupňa (b).	Podajte tocilizumab (c) 8 mg/kg intravenózne počas 1 hodiny (neprekračujte 800 mg). Opakujte podanie tocilizumabu každých 8 hodín podľa potreby, ak nereaguje na intravenózne tekutiny alebo zvýšený suplementovaný kyslík. Obmedzte na maximálne 3 dávky počas 24 hodín; celkovo maximálne 4 dávky, ak sa nedosiahlo klinické zlepšenie prejavov a príznakov CRS, alebo ak nebola žiadna odpoveď na druhú alebo ďalšie dávky tocilizumabu, zvážte alternatívne opatrenia na liečbu syndrómu uvoľnenia cytokínov.	Liečte podľa 3. stupňa, ak nedôjde k zlepšeniu do 24 hodín od začiatku liečby tocilizumabom.
3. stupeň Príznaky vyžadujú a reagujú na agresívny zásah. Potreba kyslíka vyššia alebo rovnajúca sa 40 % FiO ₂ , alebo hypotenzia vyžadujúca vysokú dávku alebo viaceré vazopresory, alebo toxicita orgánov 3. stupňa, alebo transaminitída 4. stupňa.	Podľa 2. stupňa	Podajte metylprednizolón 1 mg/kg intravenózne dvakrát denne alebo ekvivalentný dexametazón (napr. 10 mg intravenózne každých 6 hodín). Pokračujte s užívaním kortikosteroidov, kým stav neklesne na 1. stupeň alebo nižšie, potom znížte v priebehu 3 dní. Ak nedôjde k zlepšeniu, liečte ako v prípade 4. stupňa (nižšie).

Stupeň CRS (a)	Tocilizumab	Kortikosteroidy
4. stupeň Život ohrozujúce príznaky. Potreba ventilácie alebo kontinuálnej veno-venózne hemodialýzy, alebo toxicita orgánov 4. stupňa (okrem transaminítidy).	Podľa 2. stupňa	Podajte metylprednizolón 1 000 mg/deň intravenózne počas 3 dní; ak sa stav zlepší, potom liečte ako je uvedené vyššie. Ak nedôjde k zlepšeniu alebo ak sa stav zhorší, zvážte alternatívne imunosupresíva.

N/A = nie je k dispozícii/nevzťahuje sa

(a) Lee a kol. 2014.

(b) Pozri tabuľku 2 na liečbu neurologických nežiaducich reakcií.

(c) Podrobnejšie informácie pozri v súhrne charakteristických vlastností lieku pre tocilizumab.

Neurologické nežiaduce reakcie

U pacientov liečených liekom Yescarta boli veľmi často pozorované závažné neurologické nežiaduce reakcie, ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne (pozri časť 4.8). U pacientov s anamnézou porúch CNS, ako sú záchvaty alebo cerebrovaskulárna ischemia, môže existovať zvýšené riziko.

U pacientov liečených liekom Yescarta boli hlásené smrteľné a závažné prípady edému mozgu. Pacienti musia byť sledovaní z hľadiska prejavov a príznakov neurologických nežiaducich reakcií (tabuľka 2). Pacientov je potrebné po infúzii monitorovať aspoň 10 dní v kvalifikovanom zdravotníckom zariadení z hľadiska prejavov a príznakov neurologickej toxicity. Po prvých 10 dňoch po podaní infúzie je potrebné pacienta monitorovať podľa uváženia lekára. Informujte pacientov, aby ostali v blízkosti kvalifikovaného klinického zariadenia aspoň 4 týždne po podaní infúzie a aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak by sa u nich vyskytli prejavy alebo príznaky neurologickej toxicity. Je potrebné zvážiť monitorovanie vitálnych funkcií a funkcií orgánov v závislosti od závažnosti reakcie.

Pacientov, u ktorých sa vyskytnú neurologické toxicity 2. alebo vyššieho stupňa, je potrebné monitorovať kontinuálnou telemetriou srdca a pulzovou oximetriou. V prípade závažných alebo život ohrozujúcich neurologických toxicít poskytnite podpornú liečbu v rámci intenzívnej starostlivosti. Pri nežiaducich reakciách 2. a vyššieho stupňa sa majú zvážiť nesedatívne antiepileptiká, podľa klinickej indikácie. Boli vyvinuté postupy liečby na zmiernenie neurologických nežiaducich reakcií u pacientov užívajúcich liek Yescarta. Tie zahŕňajú použitie tocilizumabu (pri súbežnom CRS) a/alebo kortikosteroidov na stredne závažné, závažné alebo život ohrozujúce neurologické nežiaduce reakcie ako je zhrnuté v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Klasifikácia neurologických nežiaducich reakcií a usmernenia pre liečbu

Vyhodnotenie stupňa	Súbežný CRS	Bez súbežného CRS
2. stupeň	Podajte tocilizumab podľa tabuľky 1 na liečbu CRS 2. stupňa. Ak nedôjde k zlepšeniu do 24 hodín od začiatku liečby tocilizumabom, podajte dexametazón 10 mg intravenózne každých 6 hodín, ak sa ešte nepodávajú iné kortikosteroidy. Pokračujte s užívaním dexametazónu, kým stav neklesne na 1. stupeň alebo nižšie, potom znížujte v priebehu 3 dní.	Podajte dexametazón 10 mg intravenózne každých 6 hodín. Pokračujte s užívaním dexametazónu, kým stav neklesne na 1. stupeň alebo nižšie, potom znížujte v priebehu 3 dní.
	Zvážte nesedatívne antiepileptiká (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov.	
3. stupeň	Podajte tocilizumab podľa tabuľky 1 na liečbu CRS 2. stupňa. Okrem toho podajte dexametazón 10 mg intravenózne s prvou dávkou tocilizumabu a opakujte dávku každých 6 hodín. Pokračujte s užívaním dexametazónu, kým stav neklesne na 1. stupeň alebo nižšie, potom znížujte v priebehu 3 dní.	Podajte dexametazón 10 mg intravenózne každých 6 hodín. Pokračujte s užívaním dexametazónu, kým stav neklesne na 1. stupeň alebo nižšie, potom znížujte v priebehu 3 dní.
	Zvážte nesedatívne antiepileptiká (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov.	

Vyhodnotenie stupňa	Súbežný CRS	Bez súbežného CRS
4. stupeň	Podajte tocilizumab podľa tabuľky 1 na liečbu CRS 2. stupňa. Podajte metylprednizolón 1 000 mg/deň intravenózne s prvou dávkou tocilizumabu a ďalšie 2 dni podávajte metylprednizolón 1 000 mg/deň intravenózne; ak sa stav zlepší, potom liečte podľa vyššie uvedeného.	Podajte metylprednizolón 1 000 mg/deň intravenózne počas 3 dní; ak sa stav zlepší, potom liečte ako je uvedené vyššie.
	Zvážte nesedatívne antiepileptiká (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov.	

Infekcie a febrilná neutropénia

V súvislosti s liekom Yescarta boli veľmi často pozorované závažné infekcie (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní z hľadiska prejavov a príznakov infekcie pred, počas a po infúzii lieku Yescarta a liečení podľa potreby. Profylaktické antimikrobiálne lieky sa majú podávať podľa štandardných inštitucionálnych usmernení.

U pacientov sa po infúzii lieku Yescarta pozorovala febrilná neutropénia (pozri časť 4.8), ktorá sa môže vyskytovať súbežne s CRS. V prípade febrilnej neutropénie vyhodnoťte infekciu a liečte širokospektrálnymi antibiotikami, tekutinami a inou podpornou starostlivosťou, ako je lekárske indikované.

Reaktivácia HBV

U pacientov liečených liekmi cielenými proti B-bunkám sa môže vyskytnúť reaktivácia HBV, čo v niektorých prípadoch vedie k fulminantnej hepatitíde, zlyhaniu pečene a smrti. Pred odberom buniek na výrobu lieku Yescarta sa má vykonať skríning na HBV, HCV a HIV v súlade s klinickými usmerneniami.

Dlhotrvalé cytopénie

Pacienti môžu po lymfodeplečnej chemoterapii a infúzii lieku Yescarta niekoľko týždňov vykazovať cytopénie. Dlhotrvalé cytopénie 3. alebo vyššieho stupňa sa po infúzii lieku Yescarta vyskytovali veľmi často a zahŕňali trombocytopéniu, neutropéniu a anémiu. Po infúzii lieku Yescarta monitorujte krvný obraz.

Hypogamaglobulinémia

U pacientov, ktorí sú liečení liekom Yescarta, sa môže vyskytnúť aplázia B-buniek vedúca k hypogamaglobulinémii. Hypogamaglobulinémia bola veľmi často pozorovaná u pacientov liečených liekom Yescarta. Po liečbe liekom Yescarta sa majú monitorovať hladiny imunoglobulínu a kontrolovať pomocou preventívnych opatrení proti infekcii, antibiotickej profylaxie a substitúciou imunoglobulínov.

Reakcie z precitlivosti

Pri infúzii lieku Yescarta sa môžu vyskytnúť alergické reakcie. Závažné reakcie z precitlivosti vrátane anafylaxie môžu byť spôsobené dimetylsulfoxidom (DMSO) alebo reziduálnym gentamycínom v lieku Yescarta.

Sekundárne malignity

U pacientov liečených liekom Yescarta môžu vzniknúť sekundárne malignity. Monitorujte pacientov počas celého života z hľadiska sekundárnych malignít. V prípade, že sa vyskytne sekundárna malignita, obráťte sa na spoločnosť, aby ste získali pokyny týkajúce sa odberu vzoriek od pacienta na testovanie.

Syndróm nádorového rozpadu (TLS)

Občas sa pozoroval TLS, ktorý môže byť závažný. Na minimalizovanie rizika TLS je potrebné, aby pacienti so zvýšenou hladinou kyseliny močovej alebo s vysokou nádorovou záťažou dostali pred infúziou lieku Yescarta alopurinol alebo alternatívnu profylaxiu. Je potrebné monitorovať prejavy a príznaky TLS a udalosti liečiť podľa usmernení pre štandardnú starostlivosť.

Predchádzajúca liečba s použitím anti-CD19

Skúsenosti s liekom Yescarta u pacientov vystavených predchádzajúcej liečbe cielenej proti CD19 sú obmedzené. Yescarta sa neodporúča, ak pacient relaboval pri CD19-negatívnom ochorení po predchádzajúcej liečbe s použitím anti-CD19.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 300 mg sodíka na infúziu, čo zodpovedá 15 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

S liekom Yescarta sa neuskutočnili interakčné štúdie.

Živé vakcíny

Bezpečnosť imunizácie so živými vírusovými vakcínami počas alebo po liečbe liekom Yescarta sa neskúmala. Očkovanie živými vírusovými vakcínami sa neodporúča najmenej 6 týždňov pred začiatkom lymfodeplečnej chemoterapie, počas liečby liekom Yescarta a až do obnovenia imunity po liečbe liekom Yescarta.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia

Pred začiatkom liečby liekom Yescarta sa musí overiť stav gravidity u žien vo fertilnom veku.

Informácie o potrebe účinnej antikoncepcie u pacientov, ktorí dostávajú lymfodeplečnú chemoterapiu, nájdete v informáciách o predpisovaní lymfodeplečnej chemoterapie.

K dispozícii nie sú dostatočné údaje o expozícii, aby mohlo byť vydané odporúčanie týkajúce sa trvania antikoncepcie po liečbe liekom Yescarta.

Gravidita

K dispozícii nie sú údaje o použití lieku Yescarta u gravidných žien. S liekom Yescarta sa neuskutočnili žiadne štúdie reprodukčnej a vývinovej toxicity na zvieratách na posúdenie toho, či liek môže spôsobiť poškodenie plodu pri podávaní gravidnej žene (pozri časť 5.3).

Nie je známe, či má liek Yescarta potenciál preniesť sa na plod. Ak transdukované bunky prejdú cez placentu, na základe mechanizmu účinku môžu spôsobiť fetálnu toxicitu vrátane lymfocytopenie B-lymfocytov. Liek Yescarta sa preto neodporúča u žien, ktoré sú gravidné ani u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu. Gravidné ženy je potrebné informovať o potenciálnych rizikách pre plod. Graviditu po liečbe liekom Yescarta je potrebné konzultovať s ošetrojúcim lekárom.

Má sa zvážiť vyhodnotenie hladiny imunoglobulínov a B-buniek u novorodencov matiek liečených liekom Yescarta.

Dojčenie

Nie je známe, či sa liek Yescarta vylučuje do ľudského mlieka alebo sa prenáša na dojčené dieťa. Dojčiace ženy musia byť poučené o potenciálnom riziku pre dojčené dieťa.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o účinku lieku Yescarta na fertilitu. Účinky na fertilitu mužov a žien sa v štúdiách na zvieratách nehodnotili.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek Yescarta má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na potenciál neurologických udalostí, vrátane zmeneného duševného stavu alebo záchvatov sa majú pacienti vyhnúť vedeniu vozidiel alebo obsluhu ťažkých alebo potenciálne nebezpečných strojov najmenej 8 týždňov po infúzii, alebo kým neodznejú neurologické nežiaduce reakcie.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Údaje o bezpečnosti opísané v tejto časti odzrkadľujú expozíciu lieku Yescarta v štúdiu fázy 1/2 ZUMA-1, v ktorej dostávalo 108 pacientov s recidivujúcim/refraktérnym B-bunkovým non-Hodgkinovým lymfómom (NHL) CAR-pozitívne T-bunky v odporúčanej dávke vypočítanej na základe telesnej hmotnosti. Stredná doba sledovania bola 27,4 mesiaca.

Najvýznamnejšie a najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie boli CRS (93 %), encefalopatia (58 %) a infekcie (39 %).

Závažné nežiaduce reakcie sa vyskytli u 56 % pacientov. Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie zahŕňali encefalopatiu (22 %), nešpecifikované patogénne infekcie (16 %), bakteriálne infekcie (6 %), febrilnú neutropéniu (6 %), vírusové infekcie (5 %) a pyrexiu (5 %).

Najčastejšie nežiaduce reakcie 3. a vyššieho stupňa zahŕňali encefalopatiu (31 %), nešpecifikované patogénne infekcie (19 %), CRS (11 %), bakteriálnu infekciu (9 %), afáziu (7 %), vírusovú infekciu (6 %), delírium (6 %), hypotenziu (6 %) a hypertenziu (6 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené z klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh sú uvedené nižšie. Tieto reakcie sú uvedené podľa triedy orgánového systému a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3: Nežiaduce liekové reakcie zistené pri použití lieku Yescarta

Trieda orgánových systémov (SOC)	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy		
	Veľmi časté	Nešpecifikované patogénne infekcie Vírusové infekcie Bakteriálne infekcie
	Časté	Mykotické infekcie

Trieda orgánových systémov (SOC)	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy krvi a lymfatického systému		
	Veľmi časté	Leukopénia Neutropénia Anémia Trombocytopénia
	Časté	Koagulopatia
Poruchy imunitného systému		
	Veľmi časté	Syndróm uvoľnenia cytokínov Hypogamaglobulinémia
	Časté	Precitlivenosť Hematofagická histiocytóza
Poruchy metabolizmu a výživy		
	Veľmi časté	Dehydratácia Znížená chuť do jedla Hypofosfatémia Hyponatriémia Pokles hmotnosti
	Časté	Hypokalcémia Hypoalbuminémia
Psychické poruchy		
	Veľmi časté	Delírium Úzkosť
	Časté	Nespavosť
Poruchy nervového systému		
	Veľmi časté	Encefalopatia Bolesť hlavy Chvenie Závraty Afázia
	Časté	Ataxia Neuropatia Záchvaty Dyskalkúlia Myoklonus
	Menej časté	Edém miechy Myelitída Kvadruplégia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		
	Veľmi časté	Tachykardia Arytmia
	Časté	Zástava srdca Zlyhanie srdca
Poruchy ciev		
	Veľmi časté	Hypotenzia Hypertenzia
	Časté	Trombóza Syndróm kapilárneho úniku
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
	Veľmi časté	Kašeľ Dyspnoe Hypoxia Pleurálna efúzia
	Časté	Edém pľúc

Trieda orgánových systémov (SOC)	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
	Veľmi časté	Hnačka Nauzea Vracanie Zápcha Abdominálna bolesť Sucho v ústach
	Časté	Dysfágia*
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
	Časté	Vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
	Veľmi časté	Motorická dysfunkcia Bolesť v končatinách Bolesť chrbta Atralgia Bolesť svalov
Poruchy obličiek a močovej sústavy		
	Časté	Renálna insuficiencia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
	Veľmi časté	Únava Horúčka Edém Zimnica
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		
	Veľmi časté	Zvýšenie hodnoty alanínaminotransferázy Zvýšenie hodnoty aspartátaminotransferázy
	Časté	Zvýšené hodnoty bilirubínu

V tabuľke 3 sú uvedené len cytopénie, ktoré viedli k (i) novým alebo zhoršujúcim sa klinickým následkom alebo (ii) vyžadovali liečbu alebo (iii) úpravu súčasnej liečby.

* Dysfágia bola hlásená v podmienkach neurologickej toxicity a encefalopatie

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Syndróm uvoľnenia cytokínov (CRS)

CRS sa vyskytol u 93 % pacientov. Jedenásť percent (11 %) pacientov malo 3. alebo vyšší stupeň (závažný, život ohrozujúci a fatálny) CRS. Stredná hodnota času do nástupu bola 2 dni (rozsah: od 1 do 12 dní) a stredná hodnota trvania bola 7 dní, (rozsah: od 2 do 29 dní). Deväťdesiatosem percent (98 %) pacientov sa vyliečilo z CRS.

Najčastejšie prejavy alebo príznaky spojené s CRS zahŕňali pyrexiu (83 %), hypotenziu (44 %), tachykardiu (24 %), hypoxiu (23 %) a zimnicu (20 %). Závažné nežiaduce reakcie, ktoré môžu byť spojené s CRS, zahŕňali akútne poškodenie obličiek, atriálnu fibriláciu, ventrikulárnu tachykardiu, zástavu srdca, zlyhanie srdca, syndróm kapilárneho úniku, hypotenziu, hypoxiu a HLH/MAS. Pokyny pre monitorovanie a liečbu nájdete v časti 4.4.

Neurologické nežiaduce reakcie

Neurologické nežiaduce reakcie sa vyskytli u 67 % pacientov. Tridsaťdva percent (32 %) pacientov malo 3. alebo vyšší stupeň (závažné alebo život ohrozujúce) nežiaducich reakcií. Stredná hodnota času do nástupu bol 5 dní (rozsah: od 1 do 17 dní). Stredná hodnota trvania bola 13 dní, (rozsah: od 1 do 191 dní). Väčšina pacientov sa vyliečila z neurologických nežiaducich reakcií s výnimkou 4 pacientov, ktorí mali pretrvávajúce neurologické nežiaduce reakcie v čase smrti. Úmrtia boli spôsobené inými príčinami.

Najčastejšie prejavy alebo príznaky spojené s neurologickými nežiaducimi reakciami zahŕňali encefalopatiu (58 %), bolesť hlavy (40 %), chvenie (31 %), závraty (21 %), afáziu (18 %) a delírium (17 %). U pacientov liečených liekom Yescarta boli hlásené závažné nežiaduce reakcie vrátane encefalopatie (22 %), afázie (4 %), delíria (4 %) a záchvatov (1 %).

Ďalšie neurologické nežiaduce reakcie v klinických skúšaní boli hlásené menej často a zahŕňali dysfágiu (5 %), myelitídu (0,2 %) a kvadriplégiu (0,2 %).

V kontexte neurologickej toxicity bol po uvedení lieku na trh hlásený edém miechy.

Pokyny pre monitorovanie a liečbu nájdete v časti 4.4.

Febrilná neutropénia a infekcie

U 36 % pacientov sa po infúzii lieku Yescarta pozorovala febrilná neutropénia. Infekcie sa vyskytli u 39 % pacientov v ZUMA-1. Tretí alebo vyšší stupeň (závažné, život ohrozujúce alebo fatálne) infekcií sa vyskytol u 26 % pacientov. Nešpecifikované patogénne, bakteriálne a vírusové infekcie 3. alebo vyššieho stupňa sa vyskytli u 19 %, 9 % a 6 % pacientov, v uvedenom poradí. Najčastejším miestom infekcie boli dýchacie cesty. Pokyny pre monitorovanie a liečbu nájdete v časti 4.4.

Dlhotrvalé cytopénie

Neutropénia (vrátane febrilnej neutropénie), anémia a trombocytopenia 3. alebo vyššieho stupňa sa vyskytli u 80 %, 45 % a 40 % pacientov, v uvedenom poradí. Dlhotrvalá (stále prítomná na 30. deň alebo s nástupom na 30. deň alebo po ňom) neutropénia, trombocytopenia a anémia 3. alebo vyššieho stupňa sa vyskytli u 26 %, 24 % a 10 % pacientov, v uvedenom poradí. Neutropénia, trombocytopenia a anémia 3. alebo vyššieho stupňa prítomné po 93. dni sa vyskytli u 11 %, 7 % a 3 % pacientov, v uvedenom poradí. Pokyny pre liečbu nájdete v časti 4.4.

Hypogamaglobulinémia

V ZUMA-1 sa hypogamaglobulinémia vyskytla u 16 % pacientov. Kumulatívne dostalo v čase 24-mesačnej analýzy 33 (31 %) zo 108 pacientov intravenóznú imunoglobulínovú liečbu. Pokyny pre liečbu nájdete v časti 4.4.

Imunogenicita

Imunogenicita lieku Yescarta bola hodnotená s použitím enzýmovo viazanej imunisorbentnej analýzy (ELISA) na detekciu väzbových protilátok proti FMC63, pôvodnej protilátke anti-CD19 CAR. Traja pacienti mali pozitívny test na anti-FMC63 pred liečbou liekom Yescarta. Vplyv týchto protilátok na účinnosť alebo bezpečnosť nebol rozpoznatelný.

Špeciálna populácia

Skúsenosti s liekom Yescarta u pacientov ≥ 75 rokov sú obmedzené. Vo všeobecnosti boli bezpečnosť a účinnosť u pacientov ≥ 65 rokov liečených liekom Yescarta podobné ako u pacientov < 65 rokov. Výsledky u pacientov so stavom podľa Východnej kooperačnej onkologickej skupiny (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0 a 1 a podľa pohlavia boli konzistentné.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa prejavov predávkovania liekom Yescarta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné antineoplastické lieky, ATC kód: **zatiaľ nepridelený**

Mechanizmus účinku

Yescarta, imunoterapeutický liek vytvorený z geneticky modifikovaných autológnych T-buniek, sa viaže na nádorové a na normálne B-bunky s expresiou CD19. Po interakcii anti-CD19 CAR T-buniek s cieľovými bunkami s expresiou CD19 aktivujú CD28 a CD3-zeta kostimulačné domény downstream signalizačných kaskád, čo vedie k aktivácii T-buniek, proliferácii, získaniu efektorových funkcií a sekrécii zápalových cytokínov a chemokínov. Táto kaskáda vedie k apoptóze a nekróze cieľových buniek s expresiou CD19.

Farmakodynamické účinky

V 2. fáze ZUMA-1 boli po infúzii lieku Yescarta hodnotené farmakodynamické odpovede počas 4-týždňového intervalu prostredníctvom merania prechodného zvýšenia hodnôt cytokínov, chemokínov a iných molekúl v krvi. Analyzovali sa hladiny cytokínov a chemokínov, ako sú IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ a IL2R α . Vrchol zvýšenia sa pozoroval počas prvých 14 dní po infúzii a hladiny sa zvyčajne vrátili na východiskovú hodnotu v priebehu 28 dní.

Vzhľadom na cieľový mimonádorový účinok lieku Yescarta sa dá po liečbe očakávať, že dôjde k výskytu aplázie B-buniek. Zo 73 pacientov s vyhodnotiteľnými východiskovými vzorkami malo 40 % detegovateľné B-bunky. Aplázia B-buniek pozorovaná vo východiskovom stave sa u väčšiny pacientov pripisovala predchádzajúcim liečbam. Po liečbe liekom Yescarta sa pomer pacientov s detegovateľnými B-bunkami znížil: 20 % malo detegovateľné B-bunky v 3. mesiaci a 22 % malo detegovateľné B-bunky v 6. mesiaci. Začiatok obnovy B-buniek sa prvýkrát zaznamenal v 9. mesiaci, keď malo 56 % pacientov detegovateľné B-bunky. Tento trend obnovy B-buniek v priebehu času pokračoval, pričom 64 % pacientov malo detegovateľné B-bunky v 18. mesiaci a 77 % pacientov malo detegovateľné B-bunky v 24. mesiaci. Od pacientov sa po progresii ochorenia nevyžadovalo sledovanie, takže väčšina pacientov s vyhodnotiteľnými vzorkami reagovala na liečbu.

Analýzy vykonané na identifikáciu súvislostí medzi hladinami cytokínov a výskytom CRS alebo neurologických príhod preukázali, že vyššie hladiny (vrchol a AUC v 1. mesiaci) IL-15 ako aj IL-6 boli spojené s neurologickými nežiaducimi reakciami 3. alebo vyššieho stupňa a s CRS 3. alebo vyššieho stupňa.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

DLBCL, PMBCL a DLBCL pôvodom z folikulárneho lymfómu (ZUMA-1)

Liekom Yescarta bolo liečených celkovo 108 pacientov v 1./2. fáze otvorenej, multicentrickej štúdie s jedným ramenom u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym agresívnym B-bunkovým NHL. Účinnosť bola založená na 101 pacientoch v 2. fáze vrátane histologicky potvrdeného DLBCL (N = 77), PMBCL (N = 8) alebo DLBCL pôvodom z folikulárneho lymfómu (N = 16) na základe klasifikácie Svetovej zdravotníckej organizácie z roku 2008. DLBCL v ZUMA-1 zahŕňal pacientov s DLBCL NOS, inými podtypmi DLBCL, lymfómom B-pôvodu vysokého stupňa (HGBCL) na základe klasifikácie Svetovej zdravotníckej organizácie z roku 2016. Štyridsaťsedem pacientov bolo vyhodnotiteľných z hľadiska stavu MYC, BCL-2 a BCL-6. U 30 pacientov sa zistilo, že majú DLBCL s dvojnásobnou expresiou (nadmerná expresia obidvoch proteínov MYC a BCL-2); u 5 pacientov sa zistilo, že majú HGBCL so zmeneným usporiadaním génov MYC, BCL-2 alebo BCL-6 (tzv. double-hit a triple-hit); a u 2 pacientov sa zistilo, že majú inak nešpecifikovaný HGBCL. Šesťdesiatšesť pacientov bolo vyhodnotiteľných z hľadiska klasifikácií bunkového pôvodu (germinálneho centra [GCB] alebo aktívovaného lymfómu B-pôvodu [ABC]). Z toho malo 49 pacientov typ GCB a 17 pacientov malo typ ABC.

Zaradení pacienti boli vo veku ≥ 18 rokov s refraktérnym ochorením definovaným ako progresívne ochorenie (PD), stabilným ochorením (SD) definovaným ako najlepšia odpoveď na poslednú líniu liečby, alebo s progresiou ochorenia do 12 mesiacov po transplantácii autológnych kmeňových buniek (ASCT). Na transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek neboli zvyčajne vhodní pacienti, ktorí boli refraktérni na chemoterapiu, alebo ktorí boli v relapse po dvoch alebo viacerých líniah systémovej liečby. Pacienti museli byť v minulosti liečení protilátkami anti-CD20 a režimom liečby obsahujúcim antracyklín. Pacienti s lymfómom CNS, anamnézou alogénnej transplantácie kmeňových buniek (stem cell transplantation, SCT) alebo s predchádzajúcou liečbou anti-CD19 CAR alebo inou geneticky modifikovanou T-bunkovou liečbou boli vylúčení. Zaradení neboli pacienti s anamnézou porúch CNS (ako sú záchvaty alebo cerebrovaskulárna ischémia), so srdcovou ejekčnou frakciou nižšou ako 50 %, s nasýtenosťou kyslíkom zo vzduchu v miestnosti nižšou ako 92 % alebo s autoimunitným ochorením vyžadujúcim systémovú imunosupresiu. Stredná hodnota času sledovania bola 27,1 mesiaca (stále prebieha). Súhrn demografických údajov pacientov je uvedený v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Súhrn demografických údajov pre 2. fázu ZUMA-1 (12-mesačná analýza)

Kategória	Všetci s leukaferézou (ITT) Kohorta 1 + 2 (N = 111)	Všetci liečení (mITT) Kohorta 1 + 2 (N = 101)
<i>Vek (roky)</i>		
Stredná hodnota (min, max)	58 (23, 76)	58 (23, 76)
≥ 65	23 %	24 %
Mužské pohlavie	69 %	67 %
<i>Rasa</i>		
Biela	85 %	86 %
Ázijská	4 %	3 %
Čierna	4 %	4 %
<i>Stav ECOG</i>		
ECOG 0	41 %	42 %
ECOG 1	59 %	58 %
Stredná hodnota počtu predchádzajúcich terapií (min, max)	3 (1, 10)	3 (1, 10)
Pacienti s refraktérnym ochorením na ≥ 2 predchádzajúce línie liečby	77 %	76 %
Pacienti s relapsom do 1 roka po ASCT	20 %	21 %
Pacienti s medzinárodným prognostickým indexom 3/4	46 %	46 %
Pacienti s ochorením III./IV. stupňa	85 %	85 %

Yescarta sa podávala ako jedna infúzia v cieľovej dávke 2×10^6 anti-CD19 CAR T-buniek/kg po lymfodeplečnej chemoterapii zloženej z intravenózneho cyklofosfamidu 500 mg/m^2 a intravenózneho fludarabínu 30 mg/m^2 podávanej 5., 4. a 3. deň pred liekom Yescarta. Premosťujúca chemoterapia medzi leukaferézou a lymfodeplečnou chemoterapiou nebola povolená. Všetci pacienti boli hospitalizovaní na sledovanie minimálne 7 dní po infúzii lieku Yescarta.

Zo 111 pacientov, ktorí podstúpili leukaferézu, 101 pacientov dostalo liek Yescarta. Deväť pacientov nebolo liečených, najmä pre progresívne ochorenie alebo závažné nežiaduce udalosti po zaradení a pred dodaním buniek. Zo 111 pacientov jeden pacient nedostal liek pre výrobnú chybu. Stredná hodnota času od leukaferézy po dodanie lieku bola 17 dní (od 14 do 51 dní) a stredná hodnota času od leukaferézy po infúziu bola 24 dní (od 16 do 73 dní). Stredná hodnota dávky bola $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-buniek/kg. ITT bola definovaná ako všetci pacienti, ktorí podstúpili leukaferézu, mITT bola definovaná ako všetci pacienti, ktorí dostali liek Yescarta.

Primárnym koncovým ukazovateľom bola miera objektívnej odpovede (ORR). Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali trvanie odpovede (DOR), celkové prežitie (OS) a závažnosť nežiaducich udalostí. Dopredu bolo stanovené, že ORR sa bude testovať u prvých 92 liečených pacientov, pričom bola výrazne vyššia ako dopredu stanovená miera 20 % ($P < 0,0001$).

Pri primárnej analýze založenej na populácii mITT (minimálne sledovanie 6 mesiacov) bola ORR 72 % a miera úplnej odpovede (CR) bola 51 %, stanovené nezávislou revíznou komisiou. V analýze 12-mesačného sledovania (tabuľka 5) bola ORR 72 % a miera CR bola 51 %. Stredná hodnota času do odpovede bola 1,0 mesiaca (od 0,8 do 6,3 mesiaca). DOR bolo dlhšie u pacientov, ktorí dosiahli CR, v porovnaní s pacientmi s najlepšou odpoveďou čiastočnou (PR). Z 52 pacientov, ktorí dosiahli CR, malo 7 pacientov SD a 9 pacientov dosiahlo PR pri prvom vyšetrení nádoru, pričom postúpili na CR najneskôr do 6,5 mesiaca. Výsledky ORR v rámci PMBCL a DLBCL pôvodom z folikulárneho lymfómu boli v oboch prípadoch 88 %. Miera CR bola 75 % a 56 % v uvedenom poradí. Zo 111 pacientov v populácii ITT bola ORR 66 % a CR bola 47 %. Ďalšie výsledky boli konzistentné s výsledkami v populácii mITT.

V analýze 24-mesačného sledovania založenej na populácii mITT (výsledky nezávislej revíznej komisie) bola miera ORR a CR 74 % a 54 %, v uvedenom poradí. Stredná hodnota času do odpovede bola 1,0 mesiaca (rozsah: od 0,8 do 12,2 mesiaca). DOR bolo dlhšie u pacientov, ktorí dosiahli CR, v porovnaní s pacientmi s najlepšou odpoveďou PR (tabuľka 5). Z 55 pacientov, ktorí dosiahli CR, malo 7 pacientov SD a 10 pacientov malo PR pri prvom vyšetrení nádoru, pričom postúpili na CR najneskôr do 12. mesiaca po infúzii lieku Yescarta. Stredná hodnota trvania odpovede a stredná hodnota celkového prežitia neboli dosiahnuté (tabuľka 5).

V 1. fáze ZUMA-1 sa liečilo 7 pacientov. Päť pacientov dosiahlo odpoveď, vrátane 4 pacientov s CR. V analýze 12-mesačného sledovania ostali 3 pacienti pri CR 24 mesiacov po infúzii lieku Yescarta. V analýze 24-mesačného sledovania ostali títo 3 pacienti pri CR 30 až 35 mesiacov po infúzii lieku Yescarta.

Tabuľka 5: Súhrn výsledkov účinnosti 2. fázy ZUMA-1

Kategória	Všetci s leukaferézou (ITT) Kohorta 1 + 2 (N = 111)		Všetci liečení (mITT) Kohorta 1 + 2 (N = 101)	
	12-mesačná analýza	24-mesačná analýza	12-mesačná analýza	24-mesačná analýza
ORR (%) [95 % IS]	66 (56; 75)	68 (58; 76)	72 (62; 81)	74 (65; 82)
CR (%)	47	50	51	54
Trvanie odpovede ^a , stredná hodnota (rozsah) v mesiacoch	14,0 (0,0; 17,3)	NE (0,0; 29,5)	14,0 (0,0; 17,3)	NE (0,0; 29,5)
Trvanie odpovede ^a , CR, stredná hodnota (rozsah) v mesiacoch	NE (0,4; 17,3)	NE (0,4; 29,5)	NE (0,4; 17,3)	NE (0,4; 29,5)
Celkové prežitie, stredná hodnota (mesiace) [95 % IS]	17,4 (11,6; NE)	17,4 (11,6; NE)	NE (12,8; NE)	NE (12,8; NE)
6-mesačné OS (%) [95 % IS]	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-mesačné OS (%) [95 % IS]	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-mesačné OS (%) [95 % IS]	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-mesačné OS (%) [95 % IS]	Neaplikovateľné	47,7 (38,2; 56,7)	Neaplikovateľné	50,5 (40,4; 59,7)

NE = nemožno odhadnúť (nemožno dosiahnuť)

a Trvanie odpovede bolo cenzurované v čase SCT v prípade pacientov, ktorí podstúpili SCT počas odpovede.

Poznámka: 12-mesačná analýza mala strednú hodnotu sledovania 15,1 mesiaca. 24-mesačná analýza mala strednú hodnotu sledovania 27,1 mesiaca. OS predstavuje časové obdobie od dátumu leukaferézy (ITT) alebo infúzie lieku Yescarta po smrť z akejkoľvek príčiny.

SCHOLAR-1

Vykonala sa retrospektívna zlúčená analýza výsledkov u pacientov s refraktérnym agresívnym NHL (N = 636) (Crump a kol., 2017) na potvrdenie vopred špecifikovanej 20 % miery odpovede v kontrolnej skupine a historického kontextu na interpretovanie výsledkov zo ZUMA-1. Analýza zahŕňala pacientov, ktorí neodpovedali (SD alebo PD) na poslednú líniu liečby, alebo došlo k relapsu počas 12 mesiacov po ASCT. Vyhodnotila sa odpoveď a prežitie po liečbe pri dostupnej štandardnej starostlivosti. ORR bola 26 % [95 % IS (21, 31)] a miera CR bola 7 % [95 % IS (3,15)], so strednou hodnotou OS 6,3 mesiaca.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Maximálne hladiny anti-CD19 CAR T-buniek sa objavili počas prvých 8 až 15 dní po infúzii lieku Yescarta. Stredná hodnota maximálnej hladiny anti-CD19 CAR T-buniek v krvi (C_{max}) bola 38,3 bunky/ μ l (rozsah: 0,8 až 1 513,7 bunky/ μ l), pričom sa znížila na strednú hodnotu 2,1 bunky/ μ l do 1 mesiaca (rozsah: 0 až 167,4 bunky/ μ l) a na strednú hodnotu 0,4 bunky/ μ l do 3 mesiacov (rozsah: 0 až 28,4 bunky/ μ l) po infúzii lieku Yescarta.

Vek (rozsah: 23 až 76 rokov) ani pohlavie nemali významný vplyv na AUC a C_{max} lieku Yescarta.

Počet anti-CD19 CAR T-buniek v krvi koreloval s objektívnou odpoveďou (CR alebo PR). Stredná hodnota hladiny anti-CD19 CAR T-buniek C_{max} u pacientov s odpoveďou (N = 71) bola vyššia o 216 % v porovnaní s príslušnou hladinou u pacientov bez odpovede (N = 25) (43,6 bunky/ μ l oproti 20,2 bunky/ μ l). Stredná hodnota $AUC_{Deň\ 0-28}$ u pacientov s odpoveďou (N = 71) bola 253 % príslušnej hladiny u pacientov bez odpovede (N = 25) (562,0 dňa x počet buniek/ μ l oproti 222,0 dňa x počet buniek/ μ l).

Liek Yescarta obsahuje ľudské autológne T-bunky. Očakávané metabolické produkty sú typické produkty bunkového rozkladu, ktoré sú výsledkom normálnych bunkových eliminačných mechanizmov. Preto sa očakáva, že infúzne podané CAR T-bunky sa časom eliminujú. Hladina anti-CD19 CAR T-buniek klesla na základné hodnoty do 3. mesiaca po infúzii. Neuskutočnili sa štúdie s liekom Yescarta u pacientov s poruchou funkcie pečene a obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Liek Yescarta obsahuje geneticky modifikované ľudské T-bunky, preto nie sú k dispozícii žiadne reprezentatívne *in vitro* analýzy, *ex vivo* modely alebo *in vivo* modely, ktoré by mohli presne určiť toxikologické charakteristiky humánneho lieku. Preto sa neuskutočnili tradičné toxikologické štúdie používané pri vývoji liekov.

S liekom Yescarta sa neuskutočnili žiadne štúdie karcinogenity alebo genotoxicity.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na vyhodnotenie účinkov lieku Yescarta na fertilitu, reprodukciu a vývin.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

cryostor CS10
chlorid sodný
ľudský albumín

6.2 Inkompatibility

Pre nedostatok štúdií kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Liek Yescarta je stabilný 1 rok, ak sa uchováva zmrazený v plynnej fáze kvapalného dusíka ($\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Liek Yescarta je po dokončení rozmrazovania stabilný až 3 hodiny pri izbovej teplote ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $25\text{ }^{\circ}\text{C}$). Infúziu lieku Yescarta je však potrebné začať do 30 minút od ukončenia rozmrazovania a celkové trvanie infúzie lieku Yescarta nemá prekročiť 30 minút. Rozmrazený liek sa nemá znova zmraziť.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Vaky s liekom Yescarta sa musia uchovávať v plynnej fáze kvapalného dusíka ($\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$) a liek Yescarta musí zostať zmrazený, až kým nie je pacient pripravený na liečbu, aby sa zabezpečilo, že pacientovi sa podajú životaschopné autológne bunky.

Podmienky na uchovávanie po rozmrazení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Etylénavinylacetátový vak pre uchovávanie v zmrazenom stave s prídavnou zapečatenou hadičkou a dvomi dostupnými špicatými portmi obsahujúci približne 68 ml bunkovej disperzie.

Jeden vak pre uchovávanie v zmrazenom stave je jednotlivo balený v prepravnej kazete.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ožiarenie môže viesť k inaktivácii lieku.

Je potrebné prijať opatrenia na prepravu a likvidáciu lieku.

Yescarta sa má v rámci zdravotníckeho zariadenia prepravovať v uzavretých, nerozbitných a nepriepustných nádobách.

Liek Yescarta obsahuje geneticky modifikované ľudské krvné bunky. V prípade nepoužitých liekov alebo odpadu vzniknutého z lieku je potrebné dodržiavať miestne usmernenia pre nakladanie s biologickým odpadom. So všetkým materiálom, ktorý bol v kontakte s liekom Yescarta (pevný a kvapalný odpad), sa má zaobchádzať a má sa likvidovať v súlade s miestnymi usmerneniami pre nakladanie s biologickým odpadom.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1299/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. august 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

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

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Hlavné prvky:

Dostupnosť tocilizumabu a kvalifikovanosť pracoviska

Na minimalizovanie rizík spojených s liečbou liekom Yescarta musí držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečiť, aby boli nemocnice a ich pridružené centrá, v ktorých sa vydáva liek Yescarta, špeciálne kvalifikované v súlade so schváleným programom kontrolovanej distribúcie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí na pracovisku zabezpečiť pre každého pacienta okamžitý prístup k aspoň 1 dávke tocilizumabu na liečbu CRS pred liečbou pacientov. Nemocnice majú mať prístup k ďalšej dávke tocilizumabu do 8 hodín od každej predchádzajúcej dávky.

Liek Yescarta sa bude dodávať len do nemocníc a pridružených centier, ktoré sú kvalifikované, a len ak zdravotnícki pracovníci zapojení do liečby pacienta absolvovali vzdelávací program.

Vzdelávací program – Pred uvedením lieku Yescarta na trh v každom členskom štáte musí držiteľ rozhodnutia o registrácii spolu s príslušným vnútroštátnym orgánom schváliť obsah a formu vzdelávacích materiálov.

Vzdelávací program pre zdravotníckych pracovníkov

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby všetci zdravotnícki pracovníci v každom členskom štáte, v ktorom je liek Yescarta uvedený na trh, od ktorých sa očakáva, že budú predpisovať, vydávať a podávať liek Yescarta, dostali usmerňovací dokument s cieľom:

- uľahčiť identifikáciu CRS a závažných neurologických nežiaducich reakcií,
- uľahčiť liečbu CRS a závažných neurologických nežiaducich reakcií,
- zabezpečiť primerané monitorovanie CRS a závažných neurologických nežiaducich reakcií,
- uľahčiť poskytnutie všetkých relevantných informácií pacientom,
- zabezpečiť, aby nežiaduce reakcie boli hlásené primeraným a vhodným spôsobom,
- zabezpečiť, aby boli k dispozícii podrobné pokyny týkajúce sa postupu rozmrazovania lieku,
- pre každého pacienta zabezpečiť, aby bola pred liečbou pacienta na pracovisku dostupná aspoň 1 dávka tocilizumabu.

Vzdelávací program pre pacientov

Informovať pacientov a vysvetliť im

- riziká CRS a závažných neurologických nežiaducich reakcií súvisiacich s liekom Yescarta
- potrebu okamžite nahlásiť príznaky ošetrojúcemu lekárovi,
- potrebu zostať v blízkosti miesta, kde bol podaný liek Yescarta, aspoň 4 týždne po podaní infúzie lieku Yescarta,
- potrebu vždy nosiť pri sebe informačnú kartu pacienta.

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (PASS): Žiadateľ uskutoční štúdiu na základe registra a predloží jej výsledky s cieľom posúdiť bezpečnostný profil vrátane dlhodobej bezpečnosti u pacientov s malignitami B-pôvodu liečených axikabtagén-ciloleucelom po uvedení na trh.	<ul style="list-style-type: none"> •Aktualizácia správ: Každoročné správy o bezpečnosti a 5-ročné predbežné správy •Záverečná správa o výsledkoch štúdie: december 2038

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL (KAZETA)

1. NÁZOV LIEKU

Yescarta 0,4 – 2 x 10⁸ buniek infúzna disperzia
Axikabtagén-ciloleucel (CAR+ životaschopné T-bunky)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Autológne T-bunky transdukované retrovírusovým vektorom kódujúcim anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimérny antigénový receptor (CAR) s cieľovou dávkou 2 x 10⁶ anti-CD19 CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek/kg.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: Cryostor CS10, ľudský albumín, chlorid sodný. Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzna disperzia

Jeden sterilný infúzny vak.

Obsah: približne 68 ml bunkovej disperzie.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Neožarujte.

Iba na intravenózne použitie.

Jemne premiešavajte obsah vaku počas rozmrazovania.

NEpoužívajte leukodeplečný filter.

STOP, pred infúziou potvrdte ID pacienta.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Iba na autológne použitie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce zmrazené v plynnej fáze kvapalného dusíka pri ≤ -150 °C.
Opakovane nezmrazujte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Obsahuje geneticky modifikované bunky.
Zlikvidujte v súlade s miestnymi usmerneniami pre nakladanie s biologickým odpadom.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1299/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Č. šarže:
ID pacienta v spoločnosti Kite:
Ďalšie ID pacienta:
Meno pacienta:
Dátum narodenia pacienta:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
INFÚZNY VAK**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Yescarta 0,4 – 2 x 10⁸ buniek infúzna disperzia
Axikabtagén-ciloleucel (CAR+ životaschopné T-bunky)
Iba na intravenózne použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Č. šarže:
ID pacienta v spoločnosti Kite:
Ďalšie ID pacienta:
Meno pacienta:
Dátum narodenia pacienta:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

Jeden sterilný infúzny vak.
Obsah: približne 68 ml bunkovej disperzie.

6. INÉ

Iba na autológne použitie.
Overte ID pacienta.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Yescarta 0,4 – 2 x 10⁸ buniek infúzna disperzia Axikabtagén-ciloleucel (CAR+ životaschopné T-bunky)

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám poskytne informačnú kartu pacienta. Pozorne si ju prečítajte a dodržiavajte pokyny, ktoré sú v nej uvedené.
- Ak idete k lekárovi alebo do nemocnice, vždy ukážte informačnú kartu pacienta lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Yescarta a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný liek Yescarta
3. Ako sa podáva liek Yescarta
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Yescarta
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Yescarta a na čo sa používa

Yescarta je typ lieku, ktorý sa nazýva „geneticky modifikovaná bunková terapia“.

Liek Yescarta je vyrobený špeciálne pre vás, ide o jednorazové podanie vašich vlastných modifikovaných (pozmenených) bielych krviniek. Podáva sa po kvapkách (*infúziou*) do žily (*intravenózne*).

Používa sa na liečbu agresívnych ochorení u dospelých s difúznym veľkobunkovým lymfómom B-pôvodu (DLBCL) a primárnym mediastinálnym veľkobunkovým lymfómom B-pôvodu (PMBCL) postihujúcich vaše lymfatické tkanivo (súčasť imunitného systému), ktoré ovplyvňujú typ bielych krviniek nazývaných B-lymfocyty a iné orgány vo vašom tele. Vo vašom tkanive sa hromadí príliš veľa týchto abnormálnych bielych krviniek a to je príčina príznakov, ktoré môžete mať. Liek sa používa na liečbu týchto ochorení, ak u vás prestali účinkovať iné dostupné lieky.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný liek Yescarta

Liek Yescarta vám nesmie byť podaný, ak ste alergický na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si myslíte, že ste možno alergický, obráťte sa na svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia

Liek Yescarta je vyrobený z vašich vlastných bielych krviniek a musí byť podaný len vám.

Predtým, ako vám bude podaný liek Yescarta, máte povedať svojmu lekárovi, ak:

- máte problémy s nervovým systémom (ako sú záchvaty, mozgová príhoda alebo strata pamäti),
- máte problémy s obličkami,
- máte nízku hladinu krvných buniek (krvný obraz),
- ste v posledných 4 mesiacoch podstúpili transplantáciu kmeňových buniek,
- máte akékoľvek problémy s pľúcami, srdcom alebo krvným tlakom (nízky alebo vysoký),
- máte prejavy alebo príznaky reakcie štep proti hostiteľovi. To sa vyskytuje v prípade, že transplantované bunky napadnú vaše telo a vyvolajú príznaky, ako je vyrážka, nevoľnosť, vracanie, hnačka a krvavá stolica,
- zbadáte príznaky zhoršenia rakoviny. Ak máte lymfóm, príznaky môžu zahŕňať horúčku, pocit slabosti, nočné potenie, náhly úbytok hmotnosti,
- máte infekciu. Táto infekcia sa bude liečiť pred podaním infúzie lieku Yescarta,
- ste mali hepatitídu B, hepatitídu C alebo infekciu spôsobenú vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV).

Ak sa vás týka niektorá z vyššie uvedených možností (alebo si nie ste istý), predtým, ako vám bude podaný liek Yescarta, obráťte sa na svojho lekára.

Testy a kontroly**Pred podaním lieku Yescarta váš lekár:**

- skontroluje vaše pľúca, srdce a krvný tlak,
- preskúma prejavy infekcie; každá infekcia bude liečená pred podaním lieku Yescarta,
- skontroluje, či sa u vás rakovina nezhoršila,
- preskúma prejavy reakcie štep proti hostiteľovi, ktorá sa môže vyskytnúť po transplantácii,
- skontroluje hladinu kyseliny močovej a počet rakovinových buniek vo vašej krvi. Na základe toho sa posúdi, či sa u vás pravdepodobne vyvinie ochorenie nazývané syndróm nádorového rozpadu. Možno dostanete lieky na prevenciu tohto syndrómu,
- skontroluje infekciu spôsobenú vírusom hepatitídy B, hepatitídy C alebo HIV,
- skontroluje, či ste za posledných 6 týždňov podstúpili očkovanie alebo či sa u vás plánuje očkovanie v nasledujúcich mesiacoch.

Po podaní lieku Yescarta**Okamžite povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak sa vás týka niečo z nasledujúceho:**

- zimnica, extrémna únava, slabosť, závraty, bolesť hlavy, kašeľ, dýchavičnosť alebo rýchly srdcový pulz, čo môžu byť príznaky stavu známeho ako syndróm uvoľnenia cytokínov. Po liečbe liekom Yescarta si merajte teplotu dvakrát denne počas 3-4 týždňov. Ak máte vysokú teplotu, ihneď vyhľadajte lekára,
- kŕče, triaška, ťažkosti s rozprávaním alebo nezrozumiteľná reč, strata vedomia alebo znížená úroveň vedomia, zmätenosť a dezorientácia, strata rovnováhy alebo koordinácie,
- horúčka, ktorá môže byť príznakom infekcie,
- extrémna únava, slabosť a dýchavičnosť, čo môžu byť príznaky nedostatku červených krviniek,
- krvácanie alebo modriny, čo môžu byť príznaky nízkej hladiny buniek v krvi nazývaných krvné doštičky.

Váš lekár bude pravidelne sledovať váš krvný obraz, pretože počet krvných buniek a iných zložiek krvi sa môže znížiť.

Nedarujte krv, orgány, tkanivá ani bunky na transplantáciu.

Ak sa vás týka niektorá z vyššie uvedených možností (alebo si tým nie ste istý), predtým, ako vám bude podaný liek Yescarta, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. Počas liečby liekom Yescarta vám váš lekár možno bude musieť venovať osobitnú pozornosť.

V niektorých prípadoch nie je možné pokračovať v plánovanej liečbe liekom Yescarta. Napríklad:

- Ak je infúzia lieku Yescarta oneskorená o viac ako 2 týždne po tom, ako vám bola podaná prípravná chemoterapia, možno vám bude musieť byť podaná ďalšia prípravná chemoterapia.

Deti a dospelí

Liek Yescarta sa nesmie používať u detí a dospelých mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a Yescarta

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestře.

Predtým, ako vám bude podaný liek Yescarta, sa obráťte na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak užívate akékoľvek lieky, ktoré oslabujú váš imunitný systém ako sú kortikosteroidy, pretože tieto lieky môžu narušiť účinok lieku Yescarta.

Nesmiete dostať najmä určité vakcíny, ktoré sa nazývajú živé vakcíny:

- 6 týždňov predtým, ako vám bude podaná krátká chemoterapeutická kúra (nazýva sa lymfodeplečná chemoterapia) na prípravu vášho tela na bunky lieku Yescarta,
- počas liečby liekom Yescarta,
- po liečbe počas zotavovania imunitného systému.

Ak musíte podstúpiť akékoľvek očkovanie, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako vám bude podaný tento liek. Účinky lieku Yescarta u tehotných alebo dojčiacich žien nie sú známe a môžu poškodiť vaše nenarodené alebo dojčené dieťa.

- Ak ste tehotná alebo si myslíte, že ste tehotná po liečbe liekom Yescarta, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.
- Pred začatím liečby dostanete tehotenský test. Liek Yescarta sa smie podať len ak výsledky ukážu, že nie ste tehotná.

Ak ste dostali liek Yescarta, porozprávajte sa so svojím lekárom o tehotenstve.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Niektorí ľudia môžu po podaní lieku Yescarta pociťovať únavu, mať závraty alebo triašku. Ak sa vám to stane, nevedte vozidlo a neobsluhujte ťažké stroje aspoň 8 týždňov po infúzii, alebo kým vám lekár neoznami, že ste sa úplne zotavili.

Yescarta obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 300 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej infúzii. To sa rovná 15 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako sa podáva liek Yescarta

Liek Yescarta vám vždy podá zdravotnícky pracovník.

- Keďže liek Yescarta je vyrobený z vašich vlastných bielych krviniek, budú vám odobraté bunky na prípravu lieku. Váš lekár vám odoberie malé množstvo krvi s použitím katétra zavedeného do žily (tento postup sa nazýva leukaferéza). Určité množstvo vašich bielych krviniek sa z vašej krvi oddelí a zvyšok krvi sa vráti do vašej žily. Môže to trvať 3 až 6 hodín a možno bude potrebné tento postup zopakovať.

- Vaše biele krvinky sa zmrazia a odošlú na prípravu lieku Yescarta. Zvyčajne trvá asi 3 až 4 týždne, kým dostanete liek Yescarta, ale tento čas sa môže líšiť.

Lieky podávané pred liečbou liekom Yescarta

Počas 30 až 60 minút pred podaním lieku Yescarta možno dostanete ďalšie lieky, ktoré majú pomôcť predchádzať infúznym reakciám a horúčke. K týmto ďalším liekom môže patriť:

- paracetamol,
- antihistaminikum, ako napríklad difenhydramín.

Pred podaním lieku Yescarta dostanete ďalšie lieky, ako napríklad prípravnú chemoterapiu, ktoré umožnia, aby sa vaše modifikované biele krvinky v lieku Yescarta v tele rozmnožili, keď vám bude liek podaný.

Váš lekár alebo zdravotná sestra dôkladne skontrolujú, či je tento liek určený pre vás.

Ako vám bude podaný liek Yescarta

- Yescarta je jednorazová liečba. Nebude vám podaná znova,
- váš lekár alebo zdravotná sestra vám podajú jednu infúziu lieku Yescarta do žily, trvajúcou približne 30 minút.
- Liek Yescarta obsahuje ľudské krvné bunky. Lekár, ktorý pracuje s liekom Yescarta, preto prijme príslušné opatrenia (použije rukavice a ochranné okuliare), aby zabránil možnému prenosu infekčných ochorení.

Infúziu lieku Yescarta musíte dostať v kvalifikovanom klinickom zariadení a prepustia vás až vtedy, keď váš lekár usúdi, že je pre vás bezpečné ísť domov.

Váš lekár môže urobiť krvné testy, aby skontroloval vedľajšie účinky.

Po podaní lieku Yescarta

- Naplánujte si ostať v blízkosti nemocnice, kde ste dostali liečbu, aspoň 4 týždne po podaní lieku Yescarta. Váš lekár vám odporučí, aby ste sa denne vrátili do nemocnice aspoň počas 10 dní a zväži, či potrebujete byť hospitalizovaný počas prvých 10 dní po podaní infúzie, aby mohol skontrolovať, či je liečba účinná a aby vám mohol pomôcť, ak sa u vás vyskytnú nejaké vedľajšie účinky.

Ak sa nemôžete zúčastniť akejkoľvek návštevy, zatelefonujte svojmu lekárovi alebo kvalifikovanému klinickému zariadeniu čo najskôr, aby ste si naplánovali novú návštevu.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Liek Yescarta môže mať vedľajšie účinky na váš imunitný systém, ktoré môžu byť závažné alebo život ohrozujúce a môžu viesť k smrti.

V súvislosti s liekom Yescarta boli hlásené nasledujúce vedľajšie účinky.

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 osobu z 10)

- horúčka, zimnica, znížený krvný tlak, čo môže spôsobiť príznaky ako závraty, točenie hlavy, tekutinu v pľúcach, ktoré môžu byť závažné a môžu byť smrteľné (sú to všetky príznaky stavu nazývaného syndróm uvoľnenia cytokínov),
- horúčka alebo zimnica,
- zníženie počtu červených krviniek (buniek, ktoré prenášajú kyslík), čo môže spôsobiť, že sa budete cítiť veľmi unavený a bez energie,
- nízky krvný tlak, závrat,
- pocit nevoľnosti, zápcha, hnačka, bolesť v žalúdku alebo nevoľnosť,

- bolesť hlavy, znížená úroveň vedomia, ťažkosti s rozprávaním, nepokoj, triaška,
- zníženie počtu bielych krviniek, ktoré sú dôležité pre boj s infekciami,
- zníženie hladiny sodíka, fosfátu alebo draslíka, čo sa preukáže na krvných testoch,
- zmeny v rytme alebo rýchlosti srdcového tepu,
- úzkosť,
- zníženie počtu buniek, ktoré pomáhajú pri zrážanlivosti krvi (trombocytopenia),
- infekcie v krvi spôsobené baktériami, vírusmi alebo iné typy infekcií,
- dýchavičnosť, kašeľ,
- nízke hladiny protilátok, ktoré sa nazývajú imunoglobulíny, čo môže viesť k infekciám,
- vysoký krvný tlak,
- opuch končatín, tekutina okolo pľúc (pleurálny výpotok),
- bolesť svalov a kĺbov, bolesť chrbta,
- extrémna únava,
- dehydratácia,
- znížená chuť do jedla, úbytok hmotnosti,
- zmätenosť,
- zvýšené hladiny pečňových enzýmov, ktoré sa objavia v krvných testoch,
- sucho v ústach,
- nízka hladina kyslíka v krvi,
- bolesť v rukách alebo chodidlách.

Časté (môžu postihnúť až 1 osobu z 10)

- ťažkosti s porozumením čísel, strata pamäti, kŕče, strata kontroly nad pohybmi tela,
- zlyhanie obličiek spôsobujúce, že vaše telo zadržiava tekutinu, čo môže byť závažné alebo život ohrozujúce,
- tekutina v pľúcach,
- infekcia pľúc,
- náhle, neočakávané zastavenie srdca (zástava srdca); toto je závažné a život ohrozujúce,
- zlyhanie srdca,
- svalové kŕče,
- ťažkosti pri prehltaní,
- únik tekutín z krvných ciev do okolitého tkaniva. Toto môže viesť k zvýšeniu hmotnosti a ťažkostiam s dýchaním,
- znížené hladiny vápnika, čo sa preukáže na krvných testoch,
- infekcie v krvi spôsobené hubami,
- znížená hladina albumínu, ktorá sa objaví v krvných testoch,
- kožná vyrážka,
- zvýšená hladina bilirubínu, ktorá udáva, ako pracuje vaša pečeň, ktorá sa objaví v krvných testoch,
- prejavy a príznaky krvných zrazenín,
- problémy so spánkom,
- precitlivosť.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- zápal a opuch miechy, ktoré môžu spôsobiť čiastočné alebo úplné ochrnutie končatín a trupu.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z vedľajších účinkov uvedených vyššie, ihneď sa obráťte na svojho lekára. Nepokúšajte sa svoje príznaky liečiť sami inými liekmi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Yescarta

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a na infúznom vaku.

Uchovávajúte zmrazené v plynnej fáze kvapalného dusíka pri teplote $\leq -150^\circ \text{C}$ až do rozmrazenia pred použitím.

Opakovane nezmrazujte.

Keďže tento liek budú podávať kvalifikovaní zdravotnícki pracovníci, sú zodpovední za správnu likvidáciu lieku. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie. Tento liek obsahuje geneticky modifikované krvné bunky. V prípade nepoužitého lieku alebo odpadu vzniknutého z lieku je potrebné dodržiavať miestne usmernenia pre nakladanie s biologickým odpadom.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo liek Yescarta obsahuje

Liečivo je axikabtagén-ciloleucel. Jeden infúzny vak špecifický pre konkrétneho pacienta obsahuje disperziu anti-CD19 CAR T-buniek v približne 68 ml na cieľovú dávku 2×10^6 anti-CD19 CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek/kg.

Ďalšie zložky (pomocné látky) sú: Cryostor CS10, chlorid sodný, ľudský albumín. Pozri časť 2: Yescarta obsahuje sodík.

Ako vyzerá liek Yescarta a obsah balenia

Liek Yescarta je číra až nepriehľadná, biela až červená infúzna disperzia, dodávaná v infúznom vaku jednotlivo balenom v kovovej kazete. Jeden infúzny vak obsahuje približne 68 ml bunkovej disperzie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Kite Pharma EU B.V.

Tufsteen 1

2132 NT Hoofddorp

Holandsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Príprava lieku Yescarta

- overte, či sa totožnosť pacienta (ID) zhoduje s identifikačnými údajmi pacienta uvedenými na kazete lieku Yescarta,
- vak s liekom Yescarta sa nesmie vybrať z kazety, ak sa špecifické informácie pacienta uvedené na štítku nezhodujú s daným pacientom,
- po overení totožnosti pacienta (ID) vyberte vak s liekom Yescarta z kazety,
- overte, či informácie pacienta uvedené na štítku kazety zodpovedajú informáciám uvedeným na štítku vaku,
- pred rozmrazením skontrolujte vak s liekom, či nie je narušená celistvosť balenia. Ak je vak poškodený, dodržiavajte miestne usmernenia (alebo ihneď kontaktujte podporu Kite),
- umiestnite infúzny vak do druhého sterilného vaku alebo podľa miestnych usmernení,
- rozmrazte liek Yescarta pri teplote približne 37 °C použitím vodného kúpeľa alebo metódy suchého rozmrazovania, až kým v infúznom vaku už nie je viditeľný ľad. Jemne premiešajte obsah vaku, aby sa rozptýlili zhluky bunkového materiálu. Ak zostanú viditeľné zhluky buniek, pokračujte v jemnom premiešavaní obsahu vaku. Malé zhluky bunkového materiálu sa majú rozptýliť jemným ručným premiešavaním. Liek Yescarta sa pred infúziou nesmie premývať, odstreďovať a/alebo opakovane suspendovať v nových médiách. Rozmrazovanie by malo trvať približne 3 až 5 minút,
- po rozmrazení je liek Yescarta stabilný pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C) až 3 hodiny.

NEpoužívajte leukodeplečný filter.

Podávanie

- Intravenózna infúzia lieku Yescarta sa má začať pod vedením a dohľadom zdravotníckeho pracovníka, ktorý má skúsenosti s liečbou hematologických malignít a je vyškolený v podávaní lieku Yescarta a v liečbe pacientov týmto liekom.
- Pred podaním infúzie a počas obdobia zotavovania musí byť k dispozícii aspoň 1 dávka tocilizumabu na pacienta a núdzové vybavenie. Nemocnice majú mať prístup k ďalšej dávke tocilizumabu do 8 hodín od každej predchádzajúcej dávky.
- Totožnosť pacienta musí zodpovedať identifikátorom pacienta na infúznom vaku.
- Liek Yescarta je určený iba na autológne použitie.
- Liek Yescarta sa má podávať ako intravenózna infúzia pomocou intravenózných hadičiek neobsahujúcich latex, bez leukodeplečného filtra, do 30 minút pomocou gravitácie alebo peristaltickej pumpy.
- Počas podávania infúzie lieku Yescarta vak jemne premiešavajte, aby sa predišlo zhlukovaniu buniek. Je potrebné infúzne podať celý obsah infúzných vakov.
- Na naplnenie hadičiek pred infúziou, ako aj na ich prepláchnutie po infúzii sa má použiť sterilný injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol sodíka na ml). Liek Yescarta je stabilný pri izbovej teplote až do 3 hodín po rozmrazení. Po infúznom podaní celého objemu lieku Yescarta sa má infúzny vak prepláchnuť 10 až 30 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) prostredníctvom spätného naplnenia, aby sa do tela pacienta dostalo infúziou čo najviac buniek.

Opatrenia, ktoré je potrebné prijať pred manipuláciou s liekom Yescarta alebo pred jeho podaním

- Liek Yescarta obsahuje geneticky modifikované ľudské krvné bunky. Pri likvidácii lieku je nutné postupovať podľa miestnych usmernení pre nakladanie s biologickým odpadom.
- So všetkým materiálom, ktorý bol v kontakte s liekom Yescarta (pevný a kvapalný odpad), sa má zaobchádzať a má sa likvidovať ako potenciálne infekčný odpad v súlade s miestnymi usmerneniami pre nakladanie s biologickým odpadom.
- Yescarta sa má v rámci zdravotníckeho zariadenia prepravovať v uzavretých, nerozbitných, nepriepustných nádobách.
- Liek Yescarta sa pripravuje z autológnej krvi pacienta odobratej leukaferézou. Materiál pacienta z leukaferézy a Yescarta môžu predstavovať riziko prenosu infekčných vírusov na zdravotníckeho pracovníka, ktorý pracuje s liekom. Zdravotnícky pracovník preto musí pri

zaobchádzaní s materiálom z leukaferézy alebo s liekom Yescarta používať vhodné opatrenia (nosiť ochranné rukavice a okuliare), aby zabránil možnému prenosu infekčných ochorení.