

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Yescarta 0,4–2 × 10⁸ celic disperzija za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

Zdravilo Yescarta (aksicabtagen ciloleucel) je proti CD19 usmerjena, gensko spremenjena avtologna T-celična imunoterapija. Za pripravo zdravila Yescarta se bolniku odvzamejo T-celice, ki se gensko spremenijo *ex vivo* z retrovirusno transdukcijo, da izražajo himerni antigenski receptor (CAR, chimeric antigen receptor), ki ga sestavlja murini anti-CD19 enoverižni fragment variabilnih regij, povezan s kostimulativno domeno CD28 in signalno domeno CD3-zeta. Anti-CD19 CAR-pozitivne viabilne T-celice se ekspandirajo in infundirajo nazaj v bolnika, kjer prepoznajo in eliminirajo ciljne celice, ki izražajo CD19.

2.2 Kakovostna in količinska sestava

Ena vreča za enkratno infundiranje zdravila Yescarta, specifična za bolnika, vsebuje disperzijo anti-CD19 CAR T-celic v približno 68 ml za ciljni odmerek 2 x 10⁶ anti-CD19 CAR-pozitivnih viabilnih T-celic/kg telesne mase (razpon: 1 x 10⁶ – 2 x 10⁶ celic/kg), z največ 2 x 10⁸ anti-CD19 CAR T-celic.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena vreča zdravila Yescarta vsebuje 300 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzija za infundiranje

Bistra do motna, bela do rdeča disperzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Yescarta je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z difuznim velikoceličnim B-limfomom (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma) in primarnim mediastinalnim velikoceličnim B-limfomom (PMBCL, primary mediastinal large B-cell lymphoma), ki se je ponovil po dveh ali več vrstah sistemskega zdravljenja ali se ni odzival nanje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Yescarta mora v usposobljenem terapevtskem centru dajati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem hematoloških malignih obolenj in je usposobljen za dajanje zdravila in obravnavo bolnikov, zdravljenih z zdravilom Yescarta. Pred infundiranjem zdravila Yescarta mora biti na voljo

vsaj 1 odmerek tocilizumaba za uporabo v primeru sindroma sproščanja citokinov (CRS, cytokine release syndrome) in oprema za ukrepanje v nujnih primerih. Zdravstveni center mora imeti dostop do dodatnega odmerka tocilizumaba v 8 urah od vsakega predhodnega odmerka.

Odmerjanje

Zdravilo Yescarta je namenjeno samo za avtologno uporabo (glejte poglavje 4.4).

Enkratni odmerek zdravila Yescarta vsebuje 2×10^6 CAR-pozitivnih viabilnih T-celic na kg telesne mase (ali največ 2×10^8 CAR-pozitivnih viabilnih T-celic za bolnika s 100 kg in več) v približno 68 ml disperzije v vreči za infundiranje.

Pred začetkom režima za uničenja limfocitov (limfocitna delecija) je treba potrditi, da je zdravilo Yescarta na voljo.

Predzdravljenje (kemoterapija za uničenje limfocitov)

- Na 5., 4. in 3. dan pred infundiranjem zdravila Yescarta mora bolnik prejeti režim kemoterapije za uničenje limfocitov, sestavljen iz ciklofosfamida 500 mg/m^2 intravensko in fludarabina 30 mg/m^2 intravensko.

Premedikacija

- Približno 1 uro pred infundiranjem zdravila Yescarta je priporočljivo dati 500–1.000 mg paracetamola peroralno in 12,5 mg do 25 mg difenhidramina intravensko ali peroralno (ali ekvivalentno zdravilo).
- Profilaktične uporabe sistemskih kortikosteroidov se ne priporoča, saj lahko ovira aktivnost zdravila Yescarta.

Spremljanje

- Bolnike je treba prvih 10 dni po infundiranju vsak dan spremljati glede znakov in simptomov morebitnega CRS, nevroloških dogodkov in drugih toksičnosti. Zdravnik naj razmisli o hospitalizaciji prvih 10 dni po infundiranju ali ob prvih znakih ali simptomih CRS in/ali nevroloških dogodkov.
- Po 10 dneh od infundiranja je treba bolnika spremljati po presoji zdravnika.
- Bolnikom je treba naročiti, da naj se vsaj 4 tedne po infundiranju zadržujejo blizu usposobljene klinične ustanove.

Posebne populacije

Bolniki, okuženi z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV), virusom hepatitisa B (HBV) in virusom hepatitisa C (HCV)

Kliničnih izkušenj pri bolnikih z aktivno okužbo s HIV, HBV ali HCV ni.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Yescarta pri otrocih in mladostnikih, starih do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starejši

Pri bolnikih, starih ≥ 65 let, odmerka ni treba prilagajati. Učinkovitost je bila skladna z učinkovitostjo pri splošni populaciji zdravljenih bolnikov.

Način uporabe

Zdravilo Yescarta se daje z intravensko infuzijo.

Zdravila Yescarta ni dovoljeno obsevati. NE uporabljajte filtra za odstranjevanje levkocitov.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene humane krvne celice. Zdravstveni delavci morajo pri ravnanju z zdravilom Yescarta upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe (nošenje rokavic in očal), da preprečijo možnost prenosa nalezljivih bolezni.

Priprava na infundiranje

- Potrdite, da se identiteta (ID) bolnika ujema z identifikacijskimi informacijami o bolniku na kaseti zdravila Yescarta.
- Če se podatki na nalepki, specifični za bolnika, ne ujemajo s podatki bolnika, ki mu je zdravilo namenjeno, vreče zdravila Yescarta ne smete vzeti iz kovinske kasete.
- Vrečo z zdravilom Yescarta vzemite iz kovinske kasete šele, ko je identiteta bolnika potrjena.
- Preverite, ali se informacije o bolniku na nalepki kovinske kasete ujemajo s tistimi na nalepki na vreči.
- Pred odtajanjem preglejte, ali je okrnjena celovitost vsebnika vreče z zdravilom. Če je vreča poškodovana, upoštevajte lokalno smernico za ravnanje z odpadnim materialom človeškega izvora (ali pa takoj poklicati Kite).
- Infuzijsko vrečo dajte v drugo vrečo.
- Zdravilo Yescarta odtajajte na temperaturi približno 37 °C v vodni kopeli ali z metodo suhega odtajanja tako dolgo, da v infuzijski vreči več ni vidnega ledu. Vsebino vreče nežno mešajte, da se grudice celičnega materiala razpustijo. Če so v vsebini vreče še vedno vidne celične grudice, nadaljujte z nežnim mešanjem. Majhne grudice celičnega materiala se morajo z nežnim ročnim mešanjem razpustiti. Pred infundiranjem zdravila Yescarta ni dovoljeno izpirati, centrifugirati in/ali ponovno suspendirati v novem mediju. Odtajanje običajno traja od 3 do 5 minut.
- Odtajano zdravilo Yescarta je do 3 ure stabilno pri sobni temperaturi (20 °C do 25 °C). Vendar pa je infundiranje zdravila Yescarta treba začeti v 30 minutah po koncu odtajanja.

Dajanje

- Samo za avtologno uporabo.
- Pred infundiranjem in v obdobju spremljanja morata biti pripravljena tocilizumab in oprema za ukrepanje v nujnih primerih.
- Filtra za odstranjevanje levkocitov ne smete uporabiti.
- Pri dajanju zdravila Yescarta se priporoča centralni venski dostop.
- Ponovno potrdite ujemanje identitete bolnika z identifikacijskimi informacijami o bolniku na vreči zdravila Yescarta.
- Cevje pred infundiranjem napolnite z 0,9 % raztopino natrijevega klorida (0,154 mmol natrija na ml).
- Celotno vsebino vreče zdravila Yescarta infundirajte v 30 minutah s težnostno infuzijo ali s peristaltično črpalko.
- Vrečo z zdravilom med infundiranjem zdravila Yescarta nežno obračajte, da se prepreči nastajanje celičnih grudic.
- Po infundiranju celotne vsebine vreče z zdravilom cevje splaknite z enako hitrostjo infundiranja z 0,9-% raztopino natrijevega klorida (0,154 mmol natrija na ml), da se zagotovi vnos celotne količine zdravila Yescarta.

Za navodila glede ravnanja, nenamerne izpostavitve in odstranjevanja zdravila glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Upoštevati je treba kontraindikacije za kemoterapijo za uničenje limfocitov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Upoštevati je treba zahteve glede sledljivosti zdravil za napredno zdravljenje, izdelanih iz celic. Z namenom izboljšanja sledljivosti zdravila je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila ter ime bolnika in podatke hraniti 30 let po izteku roka uporabnosti zdravila.

Splošno

Zdravilo Yescarta je namenjeno samo za avtologno uporabo in se ne sme dajati drugim bolnikom. Pred infundiranjem je treba potrditi ujemanje bolnikove identitete z identifikacijskimi informacijami o bolniku na infuzijski vreči in kaseti zdravila Yescarta. Če se podatki na nalepki, specifični za bolnika, ne ujemajo s podatki bolnika, ki mu je zdravilo namenjeno, zdravila Yescarta ne infundirajte.

Bolnike je treba prvih 10 dni po infundiranju vsak dan spremljati glede znakov in simptomov morebitnega CRS, nevroloških dogodkov in drugih toksičnosti. Zdravnik naj razmisli o hospitalizaciji prvih 10 dni po infundiranju ali ob prvih znakih/simptomih CRS in/ali nevroloških dogodkov. Po prvih 10 dneh po infundiranju je treba bolnika spremljati po presoji zdravnika.

Bolnikom je treba svetovati, da naj se vsaj 4 tedne po infundiranju zadržujejo blizu usposobljene klinične ustanove in da takoj poiščejo zdravniško pomoč, če opazijo znake ali simptome CRS ali nevrološke neželene učinke. Glede na resnost reakcije je treba razmisliti o spremljanju vitalnih znakov in delovanja organov.

Razlogi za odložitev zdravljenja

Zaradi tveganj, povezanih z zdravljenjem z zdravilom Yescarta, je treba z infundiranjem počakati, če se pri bolniku pojavi katero od naslednjih stanj:

- Nerazrešeni resni neželeni učinki (zlasti reakcije, povezane s pljuči ali srcem, ali hipotenzija), vključno z učinki zaradi predhodnih kemoterapij.
- Aktivna neobvladana okužba.
- Aktivna bolezen presadka proti gostitelju (GVHD, graft-versus-host disease).

Serološko testiranje

Presejanje za HBV, HCV in HIV je treba izvesti pred odvzemom celic za izdelavo zdravila Yescarta (glejte poglavje 4.2).

Darovanje krvi, organov, tkiva in celic

Bolniki, zdravljeni z zdravilom Yescarta, ne smejo darovati krvi, organov, tkiv ali celic za presaditev.

Sočasna bolezen

Bolniki z aktivno boleznijo osrednjega živčnega sistema ali nezadostno ledvično, jetrno, pljučno ali srčno funkcijo so verjetno bolj ranljivi za posledice spodaj opisanih neželenih učinkov in potrebujejo dodatno pozornost.

Primarni limfom osrednjega živčnega sistema (OŽS)

Izkušenj z uporabo zdravila Yescarta pri bolnikih s primarnim limfomom OŽS ni. Zato razmerje med koristmi in tveganji zdravila Yescarta za to populacijo ni bilo dokazano.

Sindrom sproščanja citokinov

Pri skoraj vseh bolnikih se je pojavila določena stopnja CRS. Hud CRS, vključno s smrtno nevarnimi in smrtnimi reakcijami, so pri zdravlilu Yescarta opazili zelo pogosto, s časom do pojava od 1 do 12 dni (glejte poglavje 4.8). CRS je treba obravnavati po presoji zdravnika, na podlagi klinične manifestacije pri bolniku in v skladu z algoritmom obravnave CRS, navedenim v preglednici 1. Za zmeren ali resen CRS, povezan z zdravilom Yescarta, so dajali zdravljenje na podlagi zaviralca receptorja interleukina-6 (IL-6), kot je tocilizumab.

Pred infundiranjem zdravila Yescarta mora biti na kraju samem na voljo vsaj 1 odmerek tocilizumaba na bolnika. Zdravstveni center mora imeti dostop do dodatnega odmerka tocilizumaba v 8 urah od vsakega predhodnega odmerka.

Bolnike je treba vsaj 10 dni po infundiranju vsak dan spremljati glede znakov in simptomov CRS v usposobljeni klinični ustanovi. Po prvih 10 dnevih od infundiranja je treba bolnike spremljati po presoji zdravnika.

Bolnikom je treba svetovati, da naj se vsaj 4 tedne po infundiranju zadržujejo blizu usposobljene klinične ustanove in da takoj poiščejo zdravniško pomoč, če opazijo znake ali simptome CRS. Za lajšanje nekaterih simptomov CRS, ki se pojavljajo pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Yescarta, so bili razviti algoritmi zdravljenja. Ti vključujejo uporabo tocilizumaba ali tocilizumaba in kortikosteroidov pri zmernem, hudem ali smrtno nevarnem CRS, kot je povzeto v preglednici 1. Bolniki, ki imajo CRS 2. ali višje stopnje (npr. hipotenzijo, neodzivnost na tekočine ali hipoksijo, zaradi katere je potrebna dodatna oksigenacija), je treba spremljati s stalno srčno teletrijo in pulzno oksimetrijo. Za bolnike, ki imajo resen CRS, je treba razmisliti o izvedbi ehokardiograma za oceno srčne funkcije. Pri resnem ali življenje ogrožajočem CRS razmislite o podpornem zdravljenju z intenzivno nego.

Zdravila Yescarta se ne sme dajati bolnikom z aktivno okužbo ali vnetno boleznijo, dokler ta stanja ne izzvenijo.

Znano je, da je CRS povezan z okvaro delovanja končnega organa (npr. jeter, ledvic, srca in pljuč). Ob CRS se lahko pojavi tudi poslabšanje predhodnih patologij organov. Bolnike z zdravstveno pomembno okvaro delovanja srca je treba obravnavati po standardih intenzivne nege in razmisliti o ukrepih, kot je ehokardiografija.

Pri postavljanju diagnoze CRS je treba izključiti druge možne vzroke sistemskega vnetnega odziva, vključno z okužbo. V primeru febrilne nevtropenije je treba oceniti prisotnost okužbe in jo zdraviti s širokospektralnimi antibiotiki, tekočinami in drugo podporno oskrbo, kot je zdravstveno indicirano.

Pri bolnikih s hudim ali neodzivnim CRS je treba pomisliti na sindrom hemofagocitne limfohistiocitoze/aktivacije makrofagov (HLH/MAS, haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome).

Zdravilo Yescarta se širi in je obstojno po dajanju tocilizumaba in kortikosteroidov. Uporabe antagonistov tumorje nekrotizirajočega faktorja (TNF) se ne priporoča za obravnavo CRS zaradi zdravila Yescarta.

Preglednica 1: Stopnje CRS in navodila za obravnavo

| Stopnja CRS^a | Tocilizumab | Kortikosteroidi |
|--|--|------------------------|
| 1. stopnja Simptome je treba zdraviti samo simptomatsko (npr. zvišana telesna temperatura, navzea, utrujenost, glavobol, mialgija, splošno slabo počutje). | Če se simptomi po 24 urah ne izboljšajo, ravnajte v skladu z navodili za 2. stopnjo. | n/s |

| Stopnja CRS^a | Tocilizumab | Kortikosteroidi |
|--|---|---|
| 2. stopnja Za zdravljenje simptomov in dosego odziva je potrebno zmerno ukrepanje. Potreba po kisiku manj kot 40 % FiO ₂ ali hipotenzivni odziv na tekočine ali majhni odmerki enega od vazopresorjev ali toksičnost organov 2. stopnje ^b . | Dati je treba tocilizumab ^c 8 mg/kg intravensko v obdobju 1 ure (ne več kot 800 mg). Po potrebi se dajanje tocilizumaba ponovi vsakih 8 ur, če ni odziva na intravenske tekočine ali povečano dodajanja kisika. Omejite na največ 3 odmerke v 24-urnem obdobju; skupaj največ 4 odmerke, če ni kliničnega izboljšanja znakov in simptomov CRS, oziroma če na drugi ali naslednji odmerek tocilizumaba ni odgovora, razmislite o drugih ukrepih za zdravljenje CRS. | Če v 24 urah po uvedbi tocilizumaba ni izboljšanja, ravnajte v skladu z navodili za 3. stopnjo. |
| 3. stopnja Za zdravljenje simptomov in dosego odziva je potrebno agresivno ukrepanje. Potreba po kisiku 40 % FiO ₂ ali več ali hipotenzija, pri kateri so potrebni veliki odmerki ali več vazopresorjev, ali toksičnost organov 3. stopnje ali transaminitis 4. stopnje. | Kot 2. stopnja | Dajanje metilprednizolona 1 mg/kg intravensko dvakrat na dan ali ustrezní odmerek deksametazona (npr. 10 mg intravensko vsakih 6 ur). Nadaljevati je treba s kortikosteroidi, dokler dogodek ne izzveni do 1. stopnje ali manj, nato pa sledi postopno zmanjševanje. Če ni izboljšanja, ravnajte kot pri 4. stopnji (spodaj). |
| 4. stopnja Smrtno nevarni simptomi. Potrebna uporaba ventilatorja ali kontinuirana venovenska hemodializa ali toksičnost organa 4. stopnje (brez transaminitisa). | Kot 2. stopnja | 3 dni naj se daje metilprednizolon 1000 mg intravensko na dan; pri izboljšanju obravnava kot zgoraj. Če ni izboljšanja ali se stanje poslabša, razmislite o drugem imunosupresivu. |

n/s = navedba ni smiselna/potrebna

(a) Lee et al 2014.

(b) Glejte preglednico 2 za obravnavo nevroloških neželenih učinkov.

(c) Za podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za tocilizumab.

Nevrološki neželeni učinki

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Yescarta, so zelo pogosto opazili hude nevrološke neželene učinke, ki so lahko smrtno nevarni ali smrtni (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih z motnjami osrednjega živčnega sistema v anamnezi, kot so epileptični napadi ali cerebrovaskularna ishemija, je tveganje lahko večje. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Yescarta, so poročali o smrtnih in resnih primerih možganskega edema. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov nevroloških neželenih učinkov (preglednica 2). Bolnike je treba prvih 10 dni po infundiranju vsaj dnevno spremljati glede znakov in simptomov nevrološke toksičnosti v usposobljeni klinični ustanovi. Po prvih 10 dneh po infundiranju je treba bolnika spremljati po presoji zdravnika.

Bolnikom je treba svetovati, da naj se vsaj 4 tedne po infundiranju zadržujejo blizu usposobljene klinične ustanove in da naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki ali simptomi nevrološke toksičnosti. Glede na resnost reakcije je treba razmisliti o spremljanju vitalnih znakov in delovanja organov.

Bolnike, pri katerih se pojavijo znaki nevrološke toksičnosti 2. ali višje stopnje, je treba spremljati s stalno srčno teletetrijo in pulzno oksimetrijo. Pri resnih ali življenje ogrožajočih nevroloških toksičnostih je treba uvesti podporno zdravljenje z intenzivno nego. Pri neželenih reakcijah 2. stopnje ali več je treba razmisliti o nesedativnih zdravilih proti epileptičnim napadom kot profilaksi pred epileptičnimi napadi. Za lajšanje nevroloških neželenih učinkov, ki se pojavljajo pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Yescarta, so bili razviti algoritmi zdravljenja. Ti vključujejo uporabo tocilizumaba (pri sočasnem CRS) in/ali kortikosteroidov pri zmernih, hudih ali smrtno nevarnih nevroloških neželenih učinkih, kot je povzeto v preglednici 2.

Preglednica 2: Stopnje nevroloških neželenih učinkov in navodila za obravnavo

| Ocena stopnje | Sočasen CRS | Brez sočasnega CRS |
|---------------|---|---|
| 2. stopnja | Dajanje tocilizumaba v skladu s preglednico 1 za obravnavo CRS 2. stopnje. Če v 24 urah po uvedbi tocilizumaba ni izboljšanja, se daje deksametazon 10 mg intravensko vsakih 6 ur, če bolnik ne jemlje drugih kortikosteroidov. Nadaljevati je treba z deksametazonom, dokler dogodek ne izzveni do 1. stopnje ali manj, nato pa sledi postopno zmanjševanje. | Vsaki 6 ur naj se daje deksametazon 10 mg intravensko. Nadaljevati je treba z deksametazonom, dokler dogodek ne izzveni do 1. stopnje ali manj, nato pa sledi postopno zmanjševanje. |
| | Za profilakso pred epileptičnimi napadi je treba razmisliti o nesedativnih zdravilih proti epileptičnim napadom (npr. levetiracetam). | |
| 3. stopnja | Dajanje tocilizumaba v skladu s preglednico 1 za obravnavo CRS 2. stopnje. Poleg tega se daje deksametazon 10 mg intravensko s prvim odmerkom tocilizumaba, odmerek pa se vsakih 6 ur ponovi. Nadaljevati je treba z deksametazonom, dokler dogodek ne izzveni do 1. stopnje ali manj, nato pa sledi postopno zmanjševanje. | Vsaki 6 ur naj se daje deksametazon 10 mg intravensko. Nadaljevati je treba z deksametazonom, dokler dogodek ne izzveni do 1. stopnje ali manj, nato pa sledi postopno zmanjševanje. |
| | Za profilakso pred epileptičnimi napadi je treba razmisliti o nesedativnih zdravilih proti epileptičnim napadom (npr. levetiracetam). | |
| 4. stopnja | Dajanje tocilizumaba v skladu s preglednico 1 za obravnavo CRS 2. stopnje. Dajanje metilprednizolona 1.000 mg intravensko na dan s prvim odmerkom tocilizumaba, nato pa se 2 dni nadaljuje z metilprednizolonom 1.000 mg intravensko na dan; pri izboljšanju obravnava kot zgoraj. Če ni izboljšanja, razmislite o intravenskem dajanju 1000 mg metilprednizolona 3-krat na dan ali alternativnem zdravljenju. ^a | 3 dni naj se daje metilprednizolon 1.000 mg intravensko na dan; pri izboljšanju obravnava kot zgoraj. Če ni izboljšanja, razmislite o intravenskem dajanju 1000 mg metilprednizolona 3-krat na dan ali alternativnem zdravljenju. ^a |
| | Za profilakso pred epileptičnimi napadi je treba razmisliti o nesedativnih zdravilih proti epileptičnim napadom (npr. levetiracetam). | |

a. Alternativno zdravljenje vključuje (med drugim): anakinro, siltuksimab, ruksolitimid, ciklofosamid, IVIG in ATG.

Okužbe in febrilna nevtropenija

Pri uporabi zdravila Yescarta so zelo pogosto opazili resne okužbe (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov okužb pred infundiranjem zdravila Yescarta, med njim in po njem, ter jih ustrezno zdraviti. V skladu s standardnimi smernicami ustanove je treba profilaktično dajati protimikrobna snovi učinkovine.

Pri bolnikih so po infundiranju zdravila Yescarta opazili febrilno nevtropenijo (glejte poglavje 4.8), ki je lahko sočasna s CRS. V primeru febrilne nevtropenije je treba oceniti prisotnost okužbe in jo zdraviti s širokospektralnimi antibiotiki, tekočinami in drugo podporno oskrbo, kot je zdravstveno indicirano.

Reaktivacija HBV

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, usmerjenimi proti B-celicam, se lahko pojavi reaktivacija HBV, ki v nekaterih primerih povzroči fulminantni hepatitis, odpoved jeter in smrt. Presejanje za HBV, HCV in HIV je treba izvesti pred odvzemom celic za izdelavo zdravila Yescarta.

Dolgotrajne citopenije

Pri bolnikih lahko citopenija vztraja več tednov po kemoterapiji za uničenje limfocitov ter infundiranju zdravila Yescarta. Dolgotrajne citopenije 3. ali višje stopnje so se po infundiranju zdravila Yescarta pojavile zelo pogosto in so vključevale trombocitopenijo, nevtropenijo in anemijo. Po infundiranju zdravila Yescarta je treba spremljati krvno sliko.

Hipogamaglobulinemija

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravljenje z zdravilom Yescarta, se lahko pojavi B-celična aplazija, ki vodi v hipogamaglobulinemijo. Hipogamaglobulinemija je bila pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Yescarta, opažena zelo pogosto. Po zdravljenju z zdravilom Yescarta je treba spremljati ravni imunoglobulinov in stanje obvladovati s pomočjo preventivnih ukrepov proti okužbam, antibiotične profilakse in nadomeščanja imunoglobulinov.

Preobčutljivostne reakcije

Pri infundiranju zdravila Yescarta se lahko pojavijo alergijske reakcije. Resne preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilakso, so lahko posledica dimetilsulfoksida (DMSO) ali rezidualnega gentamicina v zdravilu Yescarta.

Sekundarna maligna obolenja

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Yescarta, se lahko razvijejo sekundarna maligna obolenja. Potrebno je doživljenjsko spremljanje bolnikov glede pojava sekundarnih malignih obolenj. V primeru pojava sekundarnega malignega obolenja se je treba povezati s podjetjem za pridobitev navodil o vzorcih, ki jih je treba pri bolniku odvzeti za testiranje.

Sindrom tumorske lize (TLS, tumour lysis syndrome)

Občasno so opazili TLS, ki je lahko resen. Za zmanjšanje tveganja za TLS morajo bolniki s povečanimi vrednostmi sečne kisline ali velikim tumorskim bremenom pred infundiranjem zdravila Yescarta dobiti alopurinol ali drugo profilakso. Spremljati je treba pojav znakov in simptomov TLS in pojav obravnavati po standardnih smernicah.

Predhodno zdravljenje s terapijo proti CD19

Izkušnje z zdravljenjem z zdravilom Yescarta pri bolnikih, izpostavljenih predhodni terapiji, usmerjeni proti CD19, so omejene. Zdravila Yescarta se ne priporoča pri bolnikih s ponovljeno CD19-negativno boleznijo po predhodnem zdravljenju proti CD19.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 300 mg natrija na infuzijsko vrečo, kar je enako 15 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO, in znaša 2 g. Pričakuje se, da bodo bolniki vključeni v register in da jih bodo v sklopu registra spremljali za boljše razumevanje dolgoročne varnosti in učinkovitosti zdravila Yescarta.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z zdravilom Yescarta niso izvedli.

Živa cepiva

Varnosti imunizacije z živimi virusnimi cepivi med zdravljenjem z zdravilom Yescarta ali po njem niso preučili. Cepljenja z živimi virusnimi cepivi se ne priporoča najmanj 6 tednov pred začetkom

kemoterapije za uničenje limfocitov, med zdravljenjem z zdravilom Yescarta in do imunskega okrevanja po zdravljenju z zdravilom Yescarta.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Yescarta je treba pri ženskah v rodni dobi opraviti test nosečnosti.

Za informacije glede potrebne učinkovite kontracepcije pri bolnicah, ki prejmejo kemoterapijo za uničenje limfocitov, glejte navodila za predpisovanje kemoterapije za uničenje limfocitov.

Podatkov o izpostavljenosti ni dovolj, da bi lahko podali priporočilo glede dolžine uporabe kontracepcije po zdravljenju z zdravilom Yescarta.

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Yescarta pri nosečnicah ni. Študij o vplivu zdravila Yescarta na sposobnost razmnoževanja in razvoj na živalih, v katerih bi ocenili, ali zdravilo lahko škoduje plodu, če se uporablja pri nosečnicah (glejte poglavje 5.3), niso izvedli.

Ni znano, ali se lahko zdravilo Yescarta prenaša na plod. Na podlagi mehanizma delovanja lahko transducirane celice povzročijo toksičnost za plod, vključno z B-celično limfocitopenijo, če prehajajo skozi placento. Zdravila Yescarta se zato ne priporoča pri ženskah, ki so noseče, ali pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Nosečnicam je treba svetovati o možnih tveganjih za plod. O nosečnosti po zdravljenju z zdravilom Yescarta se je treba posvetovati z zdravnikom, ki vodi zdravljenje.

Razmisliti je treba o oceni ravni imunoglobulina in B-celic pri novorojenčkih mater, zdravljenih z zdravilom Yescarta.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Yescarta izloča v materino mleko ali prenaša na dojenega otroka. Doječe matere je treba poučiti o možnih tveganjih za dojenega otroka.

Plodnost

Kliničnih podatkov o učinkih zdravila Yescarta na plodnost ni. Učinkov na sposobnost razmnoževanja pri moških in ženskah niso ugotavljali v študijah na živalih.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Yescarta ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zaradi možnih nevroloških dogodkov, vključno s spremenjenim duševnim stanjem ali epileptičnimi napadi, naj bolniki vsaj 8 tednov po infundiranju, ali dokler nevrološki neželeni učinki ne izzvenijo, ne vozijo in ne upravljajo nevarnih strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Podatki o varnosti, opisani v tem poglavju, odražajo izpostavljenost zdravilu Yescarta v ZUMA-1, študiji faze 1/2, v kateri je 108 bolnikov s ponovljenim/neodzivnim B-celičnim ne-Hodgkinovim limfomom (NHL) prejelo CAR-pozitivne T-celice, na osnovi priporočenega odmerka glede na telesno maso. Mediana trajanja spremljanja je bila 27,4 meseca.

Najpomembnejši in najpogostejši neželeni učinki so bili CRS (93 %), encefalopatija (58 %) in okužbe (39 %).

Resni neželeni učinki so se pojavili pri 56 % bolnikov. Najpogostejši resni neželeni učinki so vključevali encefalopatijo (22 %), okužbe z neugotovljenimi povzročitelji (16 %), bakterijske okužbe (6 %), febrilno nevtropenijo (6 %), virusne okužbe (5 %) in pireksijo (5 %).

Najpogostejši neželeni učinki 3. ali višje stopnje so vključevali encefalopatijo (31 %), okužbe z neugotovljenimi povzročitelji (19 %), CRS (11 %), bakterijsko okužbo (9 %), afazijo (7 %), virusno okužbo (6 %), delirij (6 %), hipotenzijo (6 %) in hipertenzijo (6 %).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj in obdobja trženja, o katerih so poročali, so predstavljeni spodaj. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$). Znotraj vsake skupine pogostosti so neželeni učinki na zdravilo navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3: Neželeni učinki, ugotovljeni pri zdravilu Yescarta

| Organski sistem | Pogostnost | Neželeni učinki |
|---|-------------------|---|
| Infekcijske in parazitske bolezni | | |
| | Zelo pogosti | okužbe z neugotovljenimi povzročitelji virusne okužbe bakterijske okužbe |
| | Pogosti | glivične okužbe |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | | |
| | Zelo pogosti | levkopenija nevtropenija anemija trombocitopenija |
| | Pogosti | koagulopatija |
| Bolezni imunskega sistema | | |
| | Zelo pogosti | sindrom sproščanja citokinov hipogama globulinemija |
| | Pogosti | preobčutljivost hematofagična histiocitoza |
| Presnovne in prehranske motnje | | |
| | Zelo pogosti | dehidracija zmanjšan apetit hipofosfatemija hiponatremija zmanjšanje telesne mase |
| | Pogosti | hipokalcemija hipoalbuminemija |
| Psihiatrične motnje | | |
| | Zelo pogosti | delirij tesnoba |
| | Pogosti | nespečnost |
| Bolezni živčevja | | |
| | Zelo pogosti | encefalopatija glavobol tremor omotica afazija |
| | Pogosti | ataksija nevropatija |

| Organski sistem | Pogostnost | Neželeni učinki |
|--|-------------------|---|
| | | epileptični napadi diskalkulija mioklonus |
| | Občasni | edem hrbtenjače mielitis kvadriplegija |
| Srčne bolezni | | |
| | Zelo pogosti | tahikardija aritmija |
| | Pogosti | zastoj srca srčno popuščanje |
| Žilne bolezni | | |
| | Zelo pogosti | hipotenzija hipertenzija |
| | Pogosti | tromboza sindrom kapilarne krvavitve |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | | |
| | Zelo pogosti | kašelj dispneja hipoksija pleuralni izliv |
| | Pogosti | pljučni edem |
| Bolezni prebavil | | |
| | Zelo pogosti | driska navzea bruhanje zaprtje bolečine v trebuhu suha usta |
| | Pogosti | disfagija* |
| Bolezni kože in podkožja | | |
| | Pogosti | izpuščaj |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | | |
| | Zelo pogosti | motorična disfunkcija bolečine v okončinah bolečine v hrbtu artralgija bolečina v mišicah |
| Bolezni sečil | | |
| | Pogosti | ledvična insuficienca |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | | |
| | Zelo pogosti | utrujenost pireksija edem mrzlica |
| Preiskave | | |
| | Zelo pogosti | povišana raven alanin-aminotransferaze povišana raven aspartat-aminotransferaze |
| | Pogosti | povišana raven bilirubina |

V preglednico 3 so vključene samo citopenije, ki so privedle do (i) novih kliničnih posledic ali do njihovega poslabšanja ali (ii) zaradi katerih je bilo potrebno zdravljenje ali (iii) prilagoditev trenutnega zdravljenja. * O disfagiji so poročali ob prisotnosti nevrološke toksičnosti in encefalopatije.

Opis izbranih neželenih učinkov

Sindrom sproščanja citokinov

CRS se je pojavil pri 93 % bolnikov, pri čemer je bil CRS pri 11 % bolnikov 3. ali višje stopnje (huda oblika, smrtno nevaren in smrten). Mediani čas do pojava je bil 2 dni (razpon: od 1 do 12 dni), mediani čas trajanja pa je bil 7 dni (razpon: od 2 do 29 dni). Osemindeset odstotkov (98 %) bolnikov je po CRS okrevalo.

Najpogostejši znaki ali simptomi, povezani s CRS, so vključevali pireksijo (83 %), hipotenzijo (44 %), tahikardijo (24 %), hipoksijo (23 %) in mrzlico (20 %). Resni neželeni učinki, ki so lahko povezani s CRS, so vključevali akutno poškodbo ledvic, atrijsko fibrilacijo, ventrikularno tahikardijo, zastoj srca, srčno popuščanje, sindrom kapilarne krvavitve, hipotenzijo, hipoksijo in HLH/MAS. Za spremljanje in navodila za ukrepanje glejte poglavje 4.4.

Nevrološki neželeni učinki

Nevrološki neželeni učinki so se pojavili pri 67 % bolnikov, pri čemer je 32 % bolnikov imelo neželene učinke 3. ali višje stopnje (hude ali smrtno nevarne). Mediani čas do pojava je bil 5 dni (razpon od 1 do 17 dni). Mediani čas trajanja je bil 13 dni (razpon: od 1 do 191 dni). Večina bolnikov je po nevroloških neželenih učinkih okrevala, z izjemo 4 bolnikov, ki so imeli ob smrti nevrološke neželene reakcije; smrti so bile posledica drugih vzrokov.

Najpogostejši znaki ali simptomi, povezani z nevrološkimi neželenimi učinki, so vključevali encefalopatijo (58 %), glavobol (40 %), tremor (31 %), omotico (21 %), afazijo (18 %) in delirij (17 %). Pri bolnikih, ki so dobili zdravilo Yescarta, so poročali o resnih neželenih učinkih, vključno z encefalopatijo (22 %), afazijo (4 %), delirijem (4 %) in epileptičnimi napadi (1 %).

O drugih nevroloških neželenih učinkih so v kliničnih preskušanjih poročali z manjšo pogostostjo in so vključevali disfagijo (5 %), mielitis (0,2 %) in kvadriplegijo (0,2 %).

V obdobju trženja so v okviru nevrološke toksičnosti poročali o edemu hrbtenjače.

Za spremljanje in navodila za ukrepanje glejte poglavje 4.4.

Febrilna nevtropenija in okužbe

Febrilno nevtropenijo so opazili pri 36 % bolnikov po infundiranju zdravila Yescarta. Okužbe so se pojavile pri 39 % bolnikov v študiji ZUMA-1. Okužbe 3. ali višje stopnje (hude, življenje ogrožajoče ali usodne) so se pojavile pri 26 % bolnikov. Okužbe 3. ali višje stopnje zaradi neugotovljenega povzročitelja, bakterijske in virusne okužbe so se pojavile pri 19 %, 9 % oz. 6 % bolnikov. Najpogostejše mesto okužbe so bila dihalna. Za spremljanje in navodila za ukrepanje glejte poglavje 4.4.

Dolgotrajna citopenije

Nevtropenija (vključno s febrilno nevtropenijo), anemija in trombocitopenija 3. ali višje stopnje so se pojavile pri 80 %, 45 % oz. 40 % bolnikov. Dolgotrajna (ki je še vedno vztrajala na 30. dan ali je nastopila na 30. dan ali po tem) nevtropenija, trombocitopenija in anemija 3. ali višje stopnje se je pojavila pri 26 %, 24 % oz. 10 % bolnikov. Nevtropenija, trombocitopenija in anemija 3. ali višje stopnje, ki je vztrajala tudi po 93. dnevu, se je pojavila pri 11 %, 7 % oz. 3 % bolnikov. Za navodila za ukrepanje glejte poglavje 4.4.

Hipogamaglobulinemija

V študiji ZUMA-1 se je hiperbilirubinemija 1. stopnje pojavila pri 16 % bolnikov. Skupno 33 (31 %) od 108 bolnikov je ob času analize po 24 mesecih prejelo intravensko imunoglobulinsko zdravljenje. Za navodila za ukrepanje glejte poglavje 4.4.

Imunogenost

Imunogenost zdravila Yescarta so ocenili z uporabo encimsko-immunskega testa (ELISA) za zaznavanje vezave protiteles proti FMC63, protiteles, ki nastanejo iz anti-CD19 CAR. Trije bolniki so bili pred zdravljenjem z zdravilom Yescarta pozitivni na anti-FMC63. Vpliv teh protiteles na učinkovitost ali varnost ni bil opazen.

Posebna populacija

Izkušnje z zdravilom Yescarta pri bolnikih, starih ≥ 75 let, so omejene. Na splošno sta bili varnost in učinkovitost pri bolnikih, starih ≥ 65 let, in pri bolnikih, starih < 65 let, zdravljenih z zdravilom Yescarta, podobni. Izidi med bolniki s statusom 0 in 1 po Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) in po spolu so bili skladni.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o znakih prevelikega odmerjanja zdravila Yescarta ni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila proti novotvorbam, oznaka ATC: **še ni bila dodeljena**

Mehanizem delovanja

Zdravilo Yescarta, umetno proizvedeno avtologno T-celično zdravilo za imunoterapijo, se veže na rakave celice, ki izražajo CD19, in na normalne B-celice. Ko anti-CD19 CAR T-celice reagirajo s ciljnim celicami, ki izražajo CD19, kostimulativne domene CD28 in CD3-zeta aktivirajo navzdolne signalne kaskade, kar pri T-celicah povzroči aktivacijo, proliferacijo, pridobitev efektorske funkcije ter izločanje vnetnih citokinov in kemokinov. To sosledje dogodkov povzroči apoptozo in nekrozo ciljnih celic, ki izražajo CD19.

Farmakodinamični učinki

V 2. fazi študije ZUMA-1 so bili po infundiranju zdravila Yescarta farmakodinamični odzivi ocenjeni v 4-tedenskem intervalu z merjenjem prehodnega povišanja ravni citokinov, kemokinov in drugih molekul v krvi. Analizirali so ravni citokinov in kemokinov, kot so IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ in IL2R α . Največje zvišanje so opazili v prvih 14 dneh po infundiranju, ravni pa so se na izhodiščne običajno vrnilo v 28 dneh.

Zaradi učinka zdravila Yescarta na ciljno mesto zunaj tumorja se po zdravljenju pričakuje obdobje B-celične aplazije. Ob izhodišču je bilo med 73 bolniki z vzorci, ki jih je bilo mogoče oceniti, pri 40 % mogoče zaznati B-celice; B-celično aplazijo, ki so jo ob izhodišču opazili pri večini bolnikov, so pripisali predhodnim zdravljenjem. Po zdravljenju z zdravilom Yescarta se je delež bolnikov, pri katerih je bilo mogoče zaznati B-celice, zmanjšal: v 3. mesecu je bilo B-celice mogoče zaznati pri 20 % bolnikov, v 6. mesecu pa je bilo B-celice mogoče zaznati pri 22 % bolnikov. Začetek obnavljanja B-celic so prvič opazili v 9. mesecu, ko je bilo B-celice mogoče zaznati pri 56 %

bolnikov. Ta trend obnavljanja B-celic se je s časom nadaljeval, saj bilo v 18. mesecu B-celice mogoče zaznati pri 64 % bolnikov, v 24. mesecu je bilo B-celice mogoče zaznati pri 77 % bolnikov. Bolnikov, pri katerih je prišlo do napredovanja bolezni, ni bilo treba spremljati, zato je bila večina bolnikov z vzorci, ki jih je bilo mogoče oceniti, odzivnih na zdravljenje.

Analize, opravljene za ugotavljanje povezave med ravnmi citokina in pojavnostjo CRS ali nevroloških dogodkov, so pokazale, da so bile višje ravni (največja raven in AUC v 1. mesecu) za IL-15 in za IL-6, povezane z nevrološki neželjenimi učinki 3. ali večje stopnje in CRS 3. ali večje stopnje.

Klinična učinkovitost in varnost

DLBCL, PMBCL in DLBCL zaradi folikularnega limfoma (ZUMA-1)

Z zdravilom Yescarta je bilo skupaj zdravljenih 108 bolnikov v odprti, multicentrični študiji 1./2. faze z enim krakom pri bolnikih s ponovljenim ali neodzivnim, agresivnim B-celičnim NHL. Učinkovitost je temeljila na 101 bolniku v 2. fazi, vključno s histološko potrjenim difuznim velikoceličnim B-limfomom (DLBCL) (N = 77), primarnim mediastinalnim velikoceličnim B-limfomom (PMBCL) (N = 8) ali DLBCL, ki nastane iz folikularnega limfoma (N = 16), na podlagi razvrstitve SZO 2008. DLBCL in ZUMA-1 sta vključevala bolnike z DLBCL NOS, drugimi podtipi DLBCL in B-celičnim limfomom visoke stopnje (HGBCL) na podlagi razvrstitve SZO 2016. Pri 47 bolnikih je bilo mogoče oceniti status MYC, BCL-2 in BCL-6. Pri 30 bolnikih je bilo ugotovljeno, da imajo dvojno ekspresijo DLBCL (čezmerna ekspresija beljakovin MYC in BCL-2); pri 5 bolnikih je bilo ugotovljeno, da imajo HGBCL s preureditvijo genov v MYC, BCL-2 ali BCL-6 (»double-hit« in »triple-hit« limfom); in pri 2 je bilo ugotovljeno, da imata HGBCL, ki ni drugače opredeljen. Pri 66 bolnikih je bilo mogoče oceniti razvrstitev celice, iz katere se je limfom razvil (germinalni center B-celičnega tipa [GCB] ali aktiviran B-celični tip [ABC]). 49 od teh bolnikov je imelo tip GCB in 17 bolnikov je imelo tip ABC.

Primerni so bili bolniki starosti ≥ 18 let z neodzivno boleznijo, opredeljeno kot progresivna bolezen (PB) ali stabilna bolezen (SB) kot najboljši odgovor na zadnjo vrsto zdravljenja, ali napredovanje bolezni v 12 mesecih po avtologni presaditvi matičnih celic (ASCT, autologous stem cell transplant). Bolniki, ki se na kemoterapijo niso odzivali ali se je bolezen po dveh ali več vrstah sistemskega zdravljenja ponovno pojavila, načeloma niso bili primerni za presaditev krvotvornih matičnih celic. Bolniki so morali prejeti vsaj predhodno zdravljenje s protitelesi proti CD20 in režim, ki je vseboval antraciklin. Bolniki z limfomom OŽS, alogenično presaditvijo matičnih celic (SCT) v anamnezi ali predhodnim anti-CD19 CAR ali drugim zdravljenjem z gensko spremenjenimi T-celicami so bili izključeni. Bolniki z boleznimi OŽS (kot so epileptični napadi ali cerebrovaskularna ishemija), iztisnim deležem srca manj kot 50 % ali nasičenostjo s kisikom na sobnem zraku manj kot 92 % ali avtoimunsko boleznijo, ki jo je bilo treba zdraviti s sistemsko imunosupresijo, niso bili primerni. Mediana trajanja spremljanja je bila 51,1 meseca (še poteka). Povzetek demografskih značilnosti bolnikov je v preglednici 4.

Preglednica 4: Povzetek demografskih značilnosti za 2. fazo ZUMA-1 (analiza po 12 mesecih)

| Kategorija | Vsi z levkaferezo (ITT) Kohorta 1 + 2 (N = 111) | Vsi zdravljeni (mITT) Kohorta 1 + 2 (N = 101) |
|---|---|---|
| <i>Starost (leta)</i> | | |
| Mediana (min, maks) | 58 (23, 76) | 58 (23, 76) |
| ≥ 65 | 23 % | 24 % |
| Moški spol | 69 % | 67 % |
| <i>Rasa</i> | | |
| Bela | 85 % | 86 % |
| Azijska | 4 % | 3 % |
| Črna | 4 % | 4 % |
| <i>Status ECOG</i> | | |
| ECOG 0 | 41 % | 42 % |
| ECOG 1 | 59 % | 58 % |
| Mediano število predhodnih zdravljenj (min, maks) | 3 (1, 10) | 3 (1, 10) |

| Kategorija | Vsi z levkaferozo (ITT) Kohorta 1 + 2 (N = 111) | Vsi zdravljeni (mITT) Kohorta 1 + 2 (N = 101) |
|---|---|---|
| Bolniki z boleznijo, neodzivno na ≥ 2 predhodni vrsti zdravljenj | 77 % | 76 % |
| Bolniki s ponovitvijo v 1 letu od ASCT | 20 % | 21 % |
| Bolniki z mednarodnim prognostičnim indeksom 3/4 | 46 % | 46 % |
| Bolniki s fazo bolezni III/IV | 85 % | 85 % |

Zdravilo Yescarta so dali v obliki enkratne infuzije s ciljnim odmerkom 2×10^6 anti-CD19 CAR T-celic/kg po kemoterapiji za uničenje limfocitov po režimu intravenskega ciklofosfamida 500 mg/m^2 in intravenskega fludarabina 30 mg/m^2 na 5., 4. in 3. dan pred infundiranjem zdravila Yescarta. Premostitvena kemoterapija med levkaferozo in kemoterapijo za uničenje limfocitov ni bila dovoljena. Vsi bolniki so bili po infundiranju zdravila Yescarta vsaj 7 dni hospitalizirani zaradi opazovanja.

Od 111 bolnikov, pri katerih je bila opravljena levkaferoza, je 101 prejel zdravilo Yescarta. Devet bolnikov ni bilo zdravljenih, pretežno zaradi napredovanja bolezni ali resnega neželenega dogodka po vključitvi in pred vnosom celic. Eden od 111 bolnikov zdravila ni prejel zaradi napake v izdelavi. Mediana časa od levkaferoze do vnosa zdravila je bila 17 dni (razpon: od 14 do 51 dni) in mediana časa od levkaferoze do infundiranja je bila 24 dni (razpon: od 16 do 73 dni). Mediana odmerka je bila $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-celic/kg. Populacija, ki so jo nameravali zdraviti (ITT, intention-to-treat), je opredeljena kot vsi bolniki, ki so jim opravili levkaferozo; modificirana populacija, ki so jo nameravali zdraviti (mITT, modified intent-to-treat), je bila opredeljena kot vsi bolniki, ki so prejeli zdravilo Yescarta.

Primarni opazovani dogodek je bila stopnja objektivnega odziva (ORR, objective response rate). Sekundarni opazovani dogodki so vključevali trajanje odziva (DOR, duration of response), celokupno preživetje (OS, overall survival) in resnost neželenih učinkov. ORR je bil določen vnaprej in testiran pri prvih 92 zdravljenih bolnikih; rezultat je bil značilno večji od vnaprej določene stopnje 20 % ($P < 0,0001$).

V primarni analizi, ki je temeljila na populaciji mITT (najkrajše spremljanje 6 mesecev), je bila po ugotovitvah neodvisne ocenjevalne komisije stopnja ORR 72 % in stopnja celovitega odziva (CR, complete response) 51 %. V analizi spremljanja po 12 mesecih (preglednica 5) je bila stopnja ORR 72 % in stopnja CR 51 %. Mediana časa do odziva je bila 1,0 meseca (razpon: od 0,8 do 6,3 meseca). DOR je bilo daljše pri bolnikih, ki so dosegli CR, v primerjavi z bolniki, katerih najboljši odziv je bil delni odziv (PR, partial response). Med 52 bolniki, ki so dosegli CR, je imelo 7 bolnikov SB in 9 jih je imelo PR ob začetni oceni tumorja, ki se je v CR spremenil šele po 6,5 meseca. Rezultat ORR pri PMBCL in DLBCL, ki nastane iz folikularnega limfoma, je bil pri obeh 88 %. Stopnja CR je bila 75 % oziroma 56 %. Pri 111 bolnikih v populaciji ITT je bila stopnja ORR 66 % in stopnja CR 47 %. Ostali izidi so bili skladni z izidi pri populaciji mITT.

V analizi spremljanja po 24 mesecih, ki je temeljila na populaciji mITT (rezultati neodvisne ocenjevalne komisije), je bila stopnja ORR 74 % in CR 54 %. Mediana časa do odziva je bila 1,0 meseca (razpon: 0,8 do 12,2 meseca). DOR je bilo daljše pri bolnikih, ki so dosegli CR, v primerjavi z bolniki z najboljšim odzivom PR (preglednica 5). Med 55 bolniki, ki so dosegli CR, je imelo 7 bolnikov SB in 10 jih je imelo PR ob začetni oceni tumorja, ki se je v CR spremenil šele 12 mesecev po infundiranju zdravila Yescarta. Mediana trajanja odziva in mediana celokupnega preživetja nista bili doseženi (preglednica 5). V 36-mesečni analizi (mediana nadaljnjega spremljanja v študiji 39,1 meseca) je bila mediana celokupnega preživetja 25,8 meseca, pri čemer je bilo še živih 47 bolnikov (47 %). V 48-mesečni analizi (mediana nadaljnjega spremljanja v študiji 51,1 meseca) je bila mediana celokupnega preživetja 25,8 meseca, pri čemer je bilo še živih 43 bolnikov (44 %). *Kaplan-Meierjeva ocena 3-letne stopnje celokupnega preživetja je bila 47 %, 4-letne pa 44 %.

V 1. fazi študije ZUMA-1 je bilo zdravljenih 7 bolnikov. Pet bolnikov je bilo odzivnih, vključno s CR pri 4 bolnikih. Ob analizi spremljanja po 12 mesecih so 3 bolniki ohranili CR 24 mesecev po infundiranju zdravila Yescarta. Ob analizi spremljanja po 24 mesecih so ti 3 bolniki ohranili CR 30 do 35 mesecev po infundiranju zdravila Yescarta.

Preglednica 5: Povzetek rezultatov učinkovitosti za 2. fazo študije ZUMA-1

| Kategorija | Vsi z levkaferozo (ITT) Kohorta 1 + 2 (N = 111) | | Vsi zdravljeni (mITT) Kohorta 1 + 2 (N = 101) | |
|---|---|--------------------------|---|--------------------------|
| | Analiza po 12 mesecih | Analiza po 24 mesecih | Analiza po 12 mesecih | Analiza po 24 mesecih |
| ORR (%) [95-% IZ] | 66 (56, 75) | 68 (58, 76) | 72 (62, 81) | 74 (65, 82) |
| CR (%) | 47 | 50 | 51 | 54 |
| Trajanje odziva ^a , mediana (razpon) v mesecih | 14,0 (0,0, 17,3) | NO (0,0, 29,5) | 14,0 (0,0, 17,3) | NO (0,0, 29,5) |
| Trajanje odziva ^a , CR, mediana (razpon) v mesecih | NO (0,4, 17,3) | NO (0,4, 29,5) | NO (0,4, 17,3) | NO (0,4, 29,5) |
| Celokupno preživetje (OS), mediana (mesece) [95-% IZ] | 17,4 (11,6, NO) | 17,4 (11,6, NO) | NO (12,8, NO) | NO (12,8, NO) |
| 6-mesečno OS (%) [95-% IZ] | 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-mesečno OS (%) [95-% IZ] | 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-mesečno OS (%) [95-% IZ] | 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-mesečno OS (%) [95-% IZ] | Ni podatka | 47,7 (38,2, 56,7) | Ni podatka | 50,5 (40,4, 59,7) |

NO = ni mogoče oceniti (ni doseženo).

a Trajanje odziva pri osebah, katerim so presadili matične celice, medtem ko so se odzivali na zdravljenje, so ocenili ob presaditvi.

Opombe: Mediano spremljanje v analizi po 12 mesecih je bilo 15,1 meseca. Mediano spremljanje v analizi po 24 mesecih je bilo 27,1 meseca. OS se nanaša na čas od datuma levkaferoze (ITT) ali infuzije zdravila Yescarta (mITT) do smrti iz katerega koli vzroka.

SCHOLAR-1

Na ravni bolnikov so izvedli retrospektivno združeno analizo izidov neodzivnega, agresivnega NHL (N = 636) (Crump et al., 2017) za potrditev vnaprej določene kontrolne stopnje odziva 20 % in pridobitev zgodovinskega konteksta za razlago rezultatov ZUMA-1. V analizo so bili vključeni bolniki, ki se niso odzvali (SB ali PB) na svoje zadnje zdravljenje ali pri katerih se je bolezen v 12 mesecih po ASCT ponovila. Ocenili so odziv in preživetje po zdravljenju z razpoložljivo standardno oskrbo. Stopnja ORR je bila 26 % [95-% IZ (21; 31)] in stopnja CR je bila 7 % [95-% IZ (3; 15)], z mediano OS 6,3 meseca.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Največje vrednosti anti-CD19 CAR T-celic so se pojavile v prvih 8 do 15 dneh po infundiranju zdravila Yescarta. Mediana največjih ravni anti-CD19 CAR T-celic v krvi (C_{max}) po infundiranju zdravila Yescarta je bila 38,3 celice/ μ l (razpon: od 0,8 do 1513,7 celice/ μ l), ki se je do 1. meseca zmanjšala na mediano 2,1 celice/ μ l (razpon: od 0 do 167,4 celice/ μ l), in do 3. meseca na mediano 0,4 celice/ μ l (razpon: od 0 do 28,4 celice/ μ l).

Starost (razpon: od 23 do 76 let) in spol nista bistveno vplivala na vrednosti AUC in C_{max} zdravila Yescarta.

Število anti-CD19 CAR T-celic v krvi je bilo pozitivno povezano z objektivnim odzivom (CR ali PR). Mediana ravni C_{max} anti-CD19 CAR T-celic pri odzivnih osebah (N = 71) je bila za 216 % višja v primerjavi s pripadajočo ravnijo pri neodzivnih osebah (N = 25) (43,6 celice/ μ l v primerjavi z 20,2 celice/ μ l). Mediana $AUC_{0-28. dan}$ pri odzivnih bolnikih (N = 71) je bila 253 % pripadajoče ravni pri neodzivnih bolnikih (N = 25) (562,0 dneva \times celice/ μ l v primerjavi z 222,0 dneva \times celice/ μ l).

Zdravilo Yescarta vsebuje humane avtologne T-celice. Pričakovani presnovni produkti so tipični produkti celične razgradnje z običajnimi mehanizmi celičnega očistka. Zato se čez čas pričakuje

očistek infundiranih CAR T-celic. Stopnje anti-CD19 CAR T-celic so se do 3. meseca po infundiranju znižale proti izvornim stopnjam.

Študij z zdravilom Yescarta pri bolnikih z okvaro jeter in ledvic niso izvedli.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Zdravilo Yescarta so umetno proizvedene humane T-celice, zato ni reprezentativnih testov *in vitro*, modelov *ex vivo* ali modelov *in vivo*, s katerimi bi lahko natančno preučili toksikološke značilnosti zdravila za ljudi. Zato tradicionalnih toksikoloških študij, ki se uporabljajo za razvoj zdravil, niso izvedli.

Študij kancerogenosti ali genotoksičnosti z zdravilom Yescarta niso izvedli.

Študij za oceno vpliva zdravila Yescarta na plodnost, sposobnost razmnoževanja in razvoj niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Cryostor CS10
natrijev klorid
humani albumin

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Zdravilo Yescarta je stabilno 1 leto, če se shranjuje zamrznjeno v parni fazi tekočega dušika ($\leq -150\text{ °C}$).

Zdravilo Yescarta je po končanem odtajanju stabilno do 3 ure pri sobni temperaturi (20 °C do 25 °C). Vendar pa je z infundiranjem zdravila Yescarta treba začeti v 30 minutah po koncu odtajanja, skupni čas infundiranja zdravila Yescarta pa ne sme preseči 30 minut. Odtajane zdravila ni dovoljeno ponovno zamrzniti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Vreče zdravila Yescarta je treba hraniti v parni fazi tekočega dušika ($\leq -150\text{ °C}$); zdravilo Yescarta mora ostati zamrznjeno, dokler ni bolnik pripravljen na zdravljenje, da se zagotovi dajanje viabilnih avtolognih celic bolniku.

Za pogoje shranjevanja odtajane zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vreča iz etilenvinil acetata za krioshranjevanje z zatesnjeno cevko za dodajanje in dvema razpoložljivima vbojnim priključkoma, ki vsebuje približno 68 ml celične disperzije.

Vsaka vreča za krioshranjevanje je posamično pakirana v transportno kaseto.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Obsevanje bi lahko povzročilo inaktivacijo zdravila.

Varnostni ukrepi za transport in odstranjevanje zdravila

Znotraj ustanove se lahko zdravilo Yescarta transportira le v zaprtih, nezlomljivih vsebnikih, ki ne puščajo.

Zdravilo Yescarta vsebuje gensko spremenjene humane krvne celice. Pri ravnanju z neuporabljenimi zdravili in odpadnim materialom je treba upoštevati lokalno smernico za ravnanje z odpadnim materialom človeškega izvora. Z vsem materialom, ki je bil v stiku z zdravilom Yescarta (trdi in tekoči odpadki), je treba ravnati in ga odstraniti v skladu z lokalno smernico za ravnanje z odpadnim materialom človeškega izvora.

Nenamerno izpostavljenost zdravilu Yescarta je treba preprečiti. V primeru nenamerne izpostavljenosti je treba upoštevati lokalno smernico za ravnanje z odpadnim materialom človeškega izvora, ki lahko vključujejo umivanje kontaminirane kože in odstranjevanje kontaminiranih oblačil. Delovne površine in materiale, ki so morda bili v stiku z zdravilom Yescarta, je treba dekontaminirati z ustreznim razkužilom.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/18/1299/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. avgust 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

Kite Pharma, Inc.
2355 Utah Avenue
El Segundo
Kalifornija
CA 90245
Združene države Amerike

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

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitvev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Ključni elementi:

Razpoložljivost tocilizumaba in usposobljenost ustanove

Z namenom zmanjševanja tveganj, povezanih z zdravljenjem z zdravilom Yescarta, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zagotoviti, da so bolnišnice in njihovi povezani centri, ki dajejo zdravilo Yescarta, ustrezno usposobljeni v skladu z dogovorjenim programom nadzorovanega dostopa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je pred zdravljenjem bolnika na kraju samem zagotovljen takojšnji dostop do najmanj 1 odmerka tocilizumaba za vsakega bolnika kot zdravilo za obvladovanje CRS. Bolnišnice morajo imeti dostop do dodatnega odmerka tocilizumaba v roku 8 ur po predhodnem odmerku.

Zdravilo Yescarta se priskrbi le bolnišnicam in povezanim centrom, ki so usposobljeni, in le, če so zdravstveni delavci, ki sodelujejo pri zdravljenju bolnikov, opravili izobraževalni program.

Izobraževalni program – Pred prihodom zdravila Yescarta na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom glede vsebine in oblike izobraževalnih gradiv dogovoriti s pristojnim nacionalnim organom.

Izobraževalni program za zdravstvene delavce

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vsaki državi članici, kjer je zdravilo Yescarta na trgu, vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo zdravilo Yescarta predpisovali, izdajali in dajali, prejeli gradivo s smernicami za:

- lažjo identifikacijo CRS in resnih nevroloških neželenih učinkov,
- lažjo obravnavo CRS in resnih nevroloških neželenih učinkov,
- zagotovitev primerne spremljanja CRS in resnih nevroloških neželenih učinkov,
- lažje posredovanje vseh pomembnih informacij bolnikom,
- zagotovitev ustreznega in pravilnega poročanja neželenih učinkov,
- zagotovitev podrobnih navodil glede postopka odtajanja zdravila,
- zagotovitev, da je pred zdravljenjem bolnika v ustanovi na voljo vsaj 1 odmerek tocilizumaba za vsakega bolnika.

Izobraževalni program za bolnika

Bolnike je treba obvestiti in jim pojasniti:

- tveganja CRS in resnih nevroloških neželenih učinkov, povezanih z zdravilom Yescarta,
- potrebo po takojšnjem poročanju simptomov zdravniku, ki vodi zdravljenje,
- potrebo, da vsaj 4 tedne po infundiranju zdravila Yescarta ostanejo blizu lokacije, kjer so prejeli zdravilo Yescarta,
- potrebo, da imajo opozorilno kartico za bolnika vedno s seboj.

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

| Opis | Do datuma |
|---|--|
| Neintervencijska študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS): Za ocenitev profila varnosti, vključno z dolgotrajno varnostjo bolnikov z malignimi obolenji B-limfocitov, zdravljenih z aksicabtagen ciloleucelom v obdobju trženja, mora vlagatelj izvesti in predložiti študijo na podlagi registra. | <ul style="list-style-type: none"> • Posodobitev poročil: Letno poročilo o varnosti in 5-letna vmesna poročila • Končno poročilo o rezultatih študije: december 2038 |

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJI VSEBNIK (KASETA)

1. IME ZDRAVILA

Yescarta 0,4–2 x 10⁸ celic disperzija za infundiranje
akscicabtagen ciloleucel (CAR+ viabilne T-celice)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Avtologne T-celice, transducirane z retrovirusnim vektorjem, ki kodira anti-CD19 himerni antigenski receptor (CAR, chimeric antigen receptor) CD28/CD3-zeta s ciljnim odmerkom 2 x 10⁶ anti-CD19 CAR-pozitivnih viabilnih T-celic/kg.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: Cryostor CS10, humani albumin, natrijev klorid. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za infundiranje

Ena sterilna vreča za infundiranje.

Vsebina: približno 68 ml celične disperzije.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Ne obsevajte.

Samo za intravensko uporabo.

Med odtajanjem nežno mešajte vsebino vreče.

NE uporabljajte filtra za odstranjevanje levkocitov.

STOP – pred infundiranjem potrdite identiteto bolnika.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Samo za avtologno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte zamrznjeno v parni fazi tekočega dušika ≤ -150 °C.
Ne zamrzujte ponovno.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Vsebuje gensko spremenjene humane krvne celice.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi o ravnanju z odpadnim materialom človeškega izvora.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1299/001

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Lot:
Kite ID št. bolnika:
Dodatna ID št. bolnika:
Ime bolnika:
Datum rojstva bolnika:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

INFUZIJSKA VREČA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Yescarta 0,4–2 x 10⁸ celic disperzija za infundiranje
aksicabtagen ciloleucel (CAR+ viabilne T-celice)
Samo za intravensko uporabo.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Lot:
Kite ID št. bolnika:
Dodatna ID št. bolnika:
Ime bolnika:
Datum rojstva bolnika:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

Ena sterilna vreča za infundiranje.
Vsebina: približno 68 ml celične disperzije.

6. DRUGI PODATKI

Samo za avtologno uporabo.
Preverite ID bolnika.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Yescarta 0,4–2 x 10⁸ celic disperzija za infundiranje aksicabtagen ciloleucel (CAR+ viabilne T-celice)

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal opozorilno kartico za bolnika. Natančno jo preberite in upoštevajte navodila na njej.
- Če greste k zdravniku ali medicinski sestri ali pa v bolnišnico, vedno pokažite opozorilno kartico za bolnika.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Yescarta in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Yescarta
3. Kako se daje zdravilo Yescarta
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Yescarta
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Yescarta in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Yescarta je zdravilo za gensko zdravljenje, ki se uporablja za zdravljenje odraslih z agresivnim difuznim velikoceličnim B-limfomom (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma) in primarnim mediastinalnim velikoceličnim B-limfomom (PMBCL), ki prizadenejo tkivo vaših bezgavk (del imunskega sistema), kar prizadene vrsto belih krvnih celic, ki se imenujejo B-limfociti, in druge organe v vašem telesu. V vašem tkivu se nakopiči preveč teh nenormalnih belih krvnih celic, kar je vzrok simptomov, ki jih imate. Uporablja se za zdravljenje teh bolezni, ko druga razpoložljiva zdravila pri vas več ne učinkujejo.

Zdravilo je izdelano posebej za vas za enkratno dajanje vaših lastnih belih krvnih celic, ki so bile spremenjene. Daje se v obliki kapalne infuzije (*infundiranje*) v veno (*intravensko*).

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Yescarta

Zdravila Yescarta ne smete dobiti, če ste alergični na katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če menite, da ste morda alergični, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Yescarta je narejeno iz vaših lastnih belih krvnih celic in ga lahko prejmete samo vi (*avtologna uporaba*).

Preden dobite zdravilo Yescarta, morate zdravniku povedati:

- če imate težave z živčevjem (kot so epileptični napadi, možganska kap ali izguba spomina).
- če imate težave z ledvicami.
- če imate nizke ravni krvnih celic (števila krvnih celic).
- če ste v zadnjih 4 mesecih imeli presaditev matičnih celic.
- če imate kakršne koli težave s pljuči, srcem ali krvnim tlakom (znižan ali zvišan).
- če imate znake ali simptome bolezni presadka proti gostitelju. To se zgodi, ko presajene celice napadajo vaše telo in povzročijo simptome, kot so izpuščaji, siljenje na bruhanje, bruhanje, driska in krvavo blato.
- če opazite simptome slabšanja svoje rakave bolezni. Če imate limfom, to lahko vključuje zvišano telesno temperaturo, občutek šibkosti, nočno potenje, nenadno izgubo telesne mase.
- če imate okužbo. Okužba bo zdravljena, preden boste prejeli infuzijo zdravila Yescarta.
- če ste imeli okužbo s hepatitisom B, hepatitisom C ali virusom človeške imunske pomanjkljivosti (HIV).

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas (ali niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom, preden dobite zdravilo Yescarta.

Testi in pregledi**Preden boste dobili zdravilo Yescarta, bo zdravnik:**

- pregledal vaša pljuča, srce in krvni tlak.
- preveril znake okužbe; morebitno okužbo bodo zdravili, preden boste prejeli zdravilo Yescarta.
- preveril, ali se vaša rakava bolezen slabša.
- preveril znake bolezni presadka proti gostitelju, ki se lahko pojavi po presaditvi.
- preveril prisotnost sečne kisline v krvi in število rakavih celic v krvi. To bo pokazalo, ali je verjetno, da bi se pri vas razvilo stanje, ki se imenuje sindrom tumorske lize. Morda boste dobili zdravila za preprečevanje tega stanja.
- preveril okužbo s hepatitisom B, hepatitisom C ali HIV.
- preveril, ali ste bili v predhodnih 6 tednih cepljeni in ali se nameravate cepiti v naslednjih nekaj mesecih.

Po prejemu zdravila Yescarta**Zdravniku ali medicinski sestri takoj povejte, če opazite kaj od naslednjega:**

- mrzlico, izjemno utrujenost, šibkost, omotičnost, glavobol, kašelj, kratko sapo ali hitro bitje srca, saj so lahko to simptomi bolezni, znane kot sindrom sproščanja citokinov. Po zdravljenju z zdravilom Yescarta si 3 do 4 tedne dvakrat na dan merite telesno temperaturo. Če je temperatura zvišana, pojdite takoj k zdravniku.
- Krče, tresenje, težave z govorom ali nerazločno govorjenje, izgubo zavesti ali zmanjšano raven zavesti, zmedenost in dezorientacijo, izgubo ravnotežja ali koordinacije.
- zvišano telesno temperaturo, ki je lahko simptom okužbe.
- izjemno utrujenost, šibkost ali kratko sapo, kar so lahko simptomi pomanjkanja rdečih krvnih celic.
- hitrejše krvavitve ali podplutbe, kar so lahko simptomi nizke ravni celic v krvi, imenovanih trombociti.

Zdravnik bo redno preverjal vaša števila krvnih celic, saj se lahko število krvnih celic in drugih sestavin krvi zmanjša.

Ne darujte krvi, organov, tkiva ali celic za presaditev.

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas (ali niste prepričani), se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden boste prejeli zdravilo Yescarta. Morda bo moral biti zdravnik pri vas posebno pozoren med zdravljenjem z zdravilom Yescarta.

V nekaterih primerih morda načrtovanega zdravljenja z zdravilom Yescarta ne bo mogoče nadaljevati. Na primer:

- Če se infundiranje zdravila Yescarta odloži za več kot 2 tedna po pripravljalni kemoterapiji, boste morda morali prejeti dodatno pripravljalno kemoterapijo.

Otroci in mladostniki

Zdravila Yescarta ni dovoljeno uporabiti pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Yescarta

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Preden boste dobili zdravilo Yescarta, povejte zdravniku ali medicinski sestri, če jemljete kakršna koli zdravila, ki slabijo vaš imunski sistem, kot so kortikosteroidi, saj lahko ta zdravila vplivajo na učinek zdravila Yescarta.

Še zlasti ne smete biti cepljeni z nekaterimi cepivi, ki se imenujejo živa cepiva:

- 6 tednov pred kratkim režimom kemoterapije (imenovane kemoterapija za uničenje limfocitov), s katero se vaše telo pripravi na celice zdravila Yescarta.
- Med zdravljenjem z zdravilom Yescarta.
- Po zdravljenju, ko vaš imunski sistem okreva.

Če se morate cepiti s katerim koli cepivom, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden boste dobili to zdravilo. To je zato, ker učinki zdravila Yescarta pri nosečnicah ali doječih materah niso znani in bi lahko zdravilo škodovalo vašemu nerojenemu ali dojenemu otroku.

- Če ste noseči ali menite, da ste noseči po zdravljenju z zdravilom Yescarta, se takoj posvetujte z zdravnikom.
- Pred začetkom zdravljenja boste opravili test nosečnosti. Zdravilo Yescarta lahko dobite samo, če rezultat testa pokaže, da niste noseči.

Če ste dobili zdravilo Yescarta, se o nosečnosti pogovorite z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri ljudje so lahko utrujeni, omotični ali se po dajanju zdravila Yescarta tresejo. Če se vam to zgodi, ne vozite in ne upravljajte težkih strojev še vsaj 8 tednov po infundiranju ali dokler vam zdravnik ne pove, da ste povsem okrevali.

Zdravilo Yescarta vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 300 mg natrija (glavna sestavina soli za kuhanje/namizne soli) v eni infuzijski vreči. To ustreza 15 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odraslo osebo.

3. Kako se daje zdravilo Yescarta

Zdravilo Yescarta vam bo vedno dal zdravstveni delavec.

- Ker se zdravilo Yescarta izdelava iz vaših lastnih krvnih celic, vam bodo za pripravo zdravila vzeli vaše celice. Zdravnik vam bo odvzel nekaj krvi s katetrom, nameščenim v vašo žilo (postopek,

ki se imenuje levkaferaza). Nekatere bele krvne celice se izločijo iz krvi, nato pa se preostanek krvi vrne v žilo. To lahko traja od 3 do 6 ur; morda bo treba postopek ponoviti.

- Vaše bele krvne celice se zamrznejo in pošljejo v izdelavo zdravila Yescarta. Običajno traja približno 3 do 4 tedne do zdravljenja z zdravilom Yescarta, vendar se lahko čas razlikuje.

Zdravila, ki se dajejo pred zdravljenjem z zdravilom Yescarta

V 30 do 60 minutah, preden prejmete zdravilo Yescarta, boste morda prejeli druga zdravila. Ta pomagajo pri preprečevanju reakcij na infuzijo in zvišane telesne temperature. Ta druga zdravila lahko vključujejo:

- paracetamol
- antihistaminik, na primer difenhidramin.

Preden boste prejeli zdravilo Yescarta, boste dobili druga zdravila, kot je pripravljalna kemoterapija, ki bo omogočila, da se spremenjene bele krvne celice iz zdravila Yescarta v vašem telesu namnožijo, ko prejmete zdravilo.

Zdravnik ali medicinska sestra bo skrbno preveril/a, da je to zdravilo vaše.

Kako boste prejeli zdravilo Yescarta

Zdravilo Yescarta vam bo vedno dal zdravnik v usposobljenem zdravstvenem centru.

- Zdravilo Yescarta se daje v obliki enkratnega odmerka.
- Zdravnik ali medicinska sestra vam bo dal/a eno infuzijo zdravila Yescarta skozi kateter, vstavljen v veno (*intravenska* infuzija), kar bo trajalo približno 30 minut.
- Zdravilo Yescarta je gensko spremenjena različica vaših belih krvnih celic. Zdravstveni delavec, ki ravna z zdravilom, bo zato z ustreznimi previdnostnimi ukrepi (nošenjem rokavic in očal) preprečil morebitni prenos kužnih bolezni in bo pri čiščenju ali odstranjevanju materialov, ki so bili z zdravilom v stiku, upošteval lokalno smernico za ravnanje z odpadnim materialom človeškega izvora.

Infuzijo zdravila Yescarta morate prejeti v usposobljeni klinični ustanovi, iz katere boste odpuščeni, ko bo zdravnik menil, da lahko varno greste domov.

Zdravnik lahko s krvnimi testi preverja, ali imate neželene učinke.

Po tem, ko prejmete zdravilo Yescarta

- Načrtujte zadrževanje v bližini bolnišnice, kjer ste se zdravili, še vsaj 4 tedne po prejemu zdravila Yescarta. Zdravnik vam bo priporočil, da se v bolnišnico vsak dan vračate vsaj 10 dni, in razmislil o tem, da vas prvih 10 dni po infundiranju hospitalizira. To zdravniku omogoči, da preverja delovanje zdravila in vam pomaga, če se pojavijo neželeni učinki.

Če izpustite termin za obisk, čim prej pokličite zdravnika ali usposobljeno klinično ustanovo, da termin prestavite.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo Yescarta lahko povzroči neželene učinke za imunski sistem, ki so lahko resni ali smrtno nevarni in povzročijo smrt.

Pri zdravilu Yescarta so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- zvišana telesna temperatura, mrzlica, zmanjšan krvni tlak, ki lahko povzroči simptome, kot so

- omotica, vrtoglavica, tekočina v pljučih, ki so lahko resni ali smrtni (vsi simptomi stanja, ki se imenuje sindrom sproščanja citokinov)
- zvišana telesna temperatura ali mrzlica
 - zmanjšano število rdečih krvnih celic (celice, ki prenašajo kisik), kar lahko povzroči občutek izjemne utrujenosti z izgubo energije
 - nizek krvni tlak, omotica
 - siljenje na bruhanje, zaprtost, driska, bolečina v želodcu ali bruhanje
 - glavobol, zmanjšana raven zavesti, težave z govorjenjem, nemir, tresenje
 - zmanjšano število belih krvnih celic, ki so pomembne pri boju proti okužbam
 - znižana raven natrija, fosfata ali kalija, kar pokažejo krvne preiskave
 - spremenjen srčni ritem ali hitrost utripanja srca
 - tesnoba
 - zmanjšanje števila celic, ki pomagajo pri strjevanju krvi (trombocitopenija)
 - okužbe krvi, ki jih povzročijo bakterije, virusi ali druge vrste okužb
 - kratka sapa, kašelj
 - nizke ravni protiteles, imenovanih imunoglobulini, kar lahko povzroči okužbe
 - visok krvni tlak
 - otekanje okončin, tekočina okoli pljuč (plevralni izliv)
 - bolečina v mišicah in sklepih, bolečina v hrbtu
 - izjemna utrujenost
 - dehidracija
 - zmanjšan apetit, izguba telesne mase
 - zmedenost
 - zvišana raven jetrnih encimov, kar pokažejo krvne preiskave
 - suha usta
 - nizka raven kisika v krvi
 - bolečine v dlaneh ali stopalih

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- težave z razumevanjem števil, izguba spomina, epileptični napadi, izguba nadzora nad telesnimi gibi
- odpoved ledvic, zaradi česar telo zadržuje tekočino, kar je lahko resno ali smrtno nevarno
- tekočina v pljučih
- okužba pljuč
- nenadna, nepričakovana zaustavitev srca (zastoj srca); to je resno in smrtno nevarno
- srčno popuščanje
- mišični krči
- težave s požiranjem
- iztekanje tekočine iz krvnih žil v sosednje tkivo. To lahko povzroči pridobivanje telesne mase in težave z dihanjem
- znižana raven kalcija, kar pokažejo krvne preiskave
- okužbe v krvi, ki jih povzročajo glive
- znižana raven albumina, kar pokažejo krvne preiskave,
- kožni izpuščaj
- zvišana raven bilirubina, ki odraža delovanje vaših jeter, kar pokažejo krvne preiskave
- znaki in simptomi krvnih strdkov
- težave s spanjem
- preobčutljivost

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- vnetje in oteklina hrbtenjače, ki lahko povzročita delno ali popolno paralizo okončin in trupa

Zdravnika takoj obvestite, če opazite katerega od zgoraj navedenih neželenih učinkov. Simptomov ne poskušajte sami zdraviti z drugimi zdravili.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Yescarta

Naslednje informacije so namenjene samo zdravnikom.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki vsebnika in infuzijski vreči.

Shranjujte zamrznjeno v parni fazi tekočega dušika pri temperaturi ≤ -150 °C do odtajanja pred uporabo.

Zdravila ne smete ponovno zamrzniti.

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene človeške krvne celice. Za neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba upoštevati lokalno smernico za ravnanje odpadnim človeškega izvora. Ker bodo to zdravilo dali usposobljeni zdravstveni delavci, so za pravilno odstranitev zdravila odgovorni oni. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Yescarta

Učinkovina je aksicabtagen ciloleucel. Ena infuzijska vreča za enkratno uporabo, specifična za bolnika, vsebuje disperzijo anti-CD19 CAR T-celic v približno 68 ml za ciljni odmerek 2×10^6 anti-CD19 CAR-pozitivnih viabilnih T-celic/kg.

Druge sestavine (pomožne snovi) so: Cryostowr CS10, natrijev klorid, humani albumin. Glejte poglavje 2 »Zdravilo Yescarta vsebuje natrij«.

Izgled zdravila Yescarta in vsebina pakiranja

Zdravilo Yescarta je bistra do motna, bela do rdeča disperzija za infuzijo, na voljo v infuzijski vreči, posamično pakirani v kovinsko kaseto. Ena infuzijska vreča vsebuje približno 68 ml celične disperzije.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Kite Pharma EU B.V.

Tufsteen 1

2132 NT Hoofddorp

Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV

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

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

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113700

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenim delavcem:

Pred dajanjem zdravila Yescarta je pomembno, da preberete celotno vsebino tega postopka.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

- Zdravilo Yescarta vsebuje gensko spremenjene človeške krvne celice. Pri ravnanju s takimi zdravili je treba upoštevati lokalno smernico za ravnanje z odpadnim materialomki človeškega izvora.
- Znotraj ustanove se lahko zdravilo Yescarta transportira le v zaprtih, nelomljivih vsebnikih, ki ne puščajo.
- Zdravilo Yescarta je pripravljeno iz bolnikove avtologne krvi, odvzete z levkaferezo. Material bolnika, pridobljen z levkaferezo, in zdravilo Yescarta lahko predstavljata tveganje za prenos kužnih virusov na zdravstvenega delavca, ki ravna z zdravilom. Skladno s tem morajo zdravstveni delavci upoštevati primerne previdnostne ukrepe (nošenje rokavic in očal), ko ravnajo z materialom levkafereze ali zdravilom Yescarta, da preprečijo potencialni prenos kužnih bolezni.
- Delovne površine in materiale, ki so morda bili v stiku z zdravilom Yescarta, je treba dekontaminirati z ustreznim razkužilom v skladu z lokalno smernico za ravnanje z odpadnim materialom človeškega izvora.

Priprava na infundiranje

- Potrdite, da se identiteta (ID) bolnika ujema z identifikacijskimi oznakami bolnika na kaseti zdravila Yescarta.
- Če se podatki na nalepki, specifični za bolnika, ne ujemajo s podatki bolnika, ki ga nameravate zdraviti, vreče zdravila Yescarta ne smete vzeti iz kovinske kasete.
- Vrečo z zdravilom Yescarta vzemite iz kovinske kasete šele, ko je identiteta bolnika potrjena.
- Preverite, ali se informacije o bolniku na nalepki kovinske kasete ujemajo s tistimi na nalepki na vreči.
- Pred odtajanjem preverite, ali je okrnjena celovitost vsebnika vreče z zdravilom. Če je vreča poškodovana, upoštevajte lokalno smernico za ravnanje z odpadnim materialom človeškega izvora (ali pa takoj poklicati Kite)
- Infuzijsko vrečo položite v drugo vrečo.
- Zdravilo Yescarta odtajajte na temperaturi približno 37 °C v vodni kopeli ali z metodo suhega odtajanja tako dolgo, da v infuzijski vreči ni več vidnega ledu. Vsebinsko vreče nežno mešajte, da se grudice celičnega materiala razpustijo. Če so v vsebini vreče še vedno vidne celične grudice, nadaljujte z nežnim mešanjem. Majhne grudice celičnega materiala se morajo z nežnim ročnim mešanjem razpustiti. Pred infundiranjem zdravila Yescarta ni dovoljeno izpirati, centrifugirati in/ali ponovno suspendirati v novem mediju. Odtajanje običajno traja od 3 do 5 minut.
- Odtajano zdravilo Yescarta je do 3 ure stabilno pri sobni temperaturi (20 °C–25 °C). Vendar pa je infundiranje zdravila Yescarta treba začeti v 30 minutah po koncu odtajanja.

NE uporabljajte filtra za odstranjevanje levkocitov.

Dajanje

- Zdravilo mora/-jo dati v usposobljenem zdravstvenem centru zdravnik/-i z izkušnjami z zdravljenjem hematoloških malignih obolenj, in je/so usposobljen/-i za dajanje zdravila in obravnavo bolnikov, zdravljenih z zdravilom Yescarta.
- Zagotoviti je treba, da je pred infundiranjem in v obdobju okrevanja za vsakega bolnika na voljo vsaj 1 odmerek tocilizumaba in oprema za ukrepanje v nujnih primerih. Bolnišnice morajo imeti dostop do dodatnega odmerka tocilizumaba v 8 urah od vsakega predhodnega odmerka.
- Identiteta bolnika se mora ujemati z identifikacijskimi informacijami o bolniku na vreči za infundiranje.
- Zdravilo Yescarta je samo za avtologno uporabo.
- Zdravilo Yescarta je treba dati v obliki 30-minutne intravenske infuzije z intravenskim cevjem brez lateksa in brez filtra za odstranjevanje levkocitov s težnostno infuzijo ali s peristaltično črpalko.

- Med infundiranjem zdravila Yescarta vrečo nežno obračajte, da preprečite nastajanje grudic. Infundirati je treba celotno vsebino infuzijskih vreč.
- Pred infundiranjem je treba cevje napolniti s sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol natrija na ml) za injiciranje, nato pa ga je treba z njo izprati. Po infundiranju celotne količine zdravila Yescarta je treba infuzijsko vrečo izprati z 10 do 30 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, s čimer zagotovite, da ste v bolnika infundirali čim več celic.

Odstranjevanje zdravila Yescarta

- Z vsemi neuporabljenimi zdravili ali odpadnim materialom, ki so bili v stiku z zdravilom Yescarta (trdi in tekoči odpadki), je treba ravnati in ga odstraniti v skladu z lokalno smernico za ravnanje z odpadnim materialom človeškega izvora. Delovne površine in materiale, ki so morda bili v stiku z zdravilom Yescarta, je treba dekontaminirati z ustreznim razkužilom.

Nenamerna izpostavljenost

- Nenamerno izpostavljenost zdravilu Yescarta je treba preprečiti. V primeru nenamerne izpostavljenosti je treba upoštevati lokalno smernico za ravnanje z odpadnim materialom človeškega izvora, ki lahko vključujejo umivanje kontaminirane kože in odstranjevanje kontaminiranih oblačil.