

**Συνταγογραφικές πληροφορίες**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφαλείας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. (Βλ. παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ) για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών. **ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** Yescarta 0,4 – 2 x 10⁹ κύτταρα διασπορά προ-έγχυσης. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ. Γενική περιγραφή:** Το Yescarta [axicabtagene ciloleucel] είναι μία ανσοθεραπεία με γενετικά τροποποιημένα αυτόλογα T κύτταρα που στοχεύει στο CD19. Για την παρασκευή του Yescarta συλλέγονται και τροποποιούνται γενετικά ex vivo T κύτταρα του ίδιου του ασθενούς μέσω βιολογικών μεθόδων για την έκθροιση και την παραγωγή αντισώσεων anti CD19 νέων αλυσίδας προερχόμενο από τονικό, συζευγμένο ή τη συνδυασμένη περιοχή CD28 και την περιοχή σηματοδότησης CD3 z. Για anti CD19 CAR θετικά, βιόωμα T κύτταρα αναπτύσσονται και εγχέονται και πάλι στον ασθενή, όπου μπορούν να αναγνωρίσουν και να εξολοκλήρουν τα κύτταρα-στόχους που εκθροίζουν στο CD19. **Ποιότητα και ποσοτική σύνθεση:** Κάθε ειδική για τον ασθενή σάκος μονής έγχυσης Yescarta περιέχει διασπορά anti CD19 CAR T κύτταρων σε περίπου 68 ml για μια στοχευμένη δόση 2 x 10⁹ anti-CD19 CAR-θετικών βιόωμα T κυττάρων/kg σωματικού βάρους (εύρος: 1 x 10⁸ – 2 x 10¹⁰ κύτταρα/kg), με μέγιστο τα 2 x 10¹⁰ anti-CD19 CAR T κύτταρα. **Εκδοχή με γνωστό δράση:** Κάθε σάκος Yescarta περιέχει 300 mg νatrium. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, (βλ. παράγραφο 6.1 της ΠΧΠ). **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΑΡΗΦΟΡΕΙΣ: Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το Yescarta ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό διάλυτο λέμφωμα από μεγάλο Β-κύτταρο (DLBCL) και πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου από μεγάλο Β-κύτταρο (PMBCL), έπειτα από δύο ή περισσότερες γραμμικές συστηματικές χορηγήσεις ανοητικής. Το Yescarta ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό οζώδες λέμφωμα [FL], έπειτα από τρεις ή περισσότερες γραμμικές συστηματικές χορηγήσεις ανοητικής. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Το Yescarta πρέπει να χορηγείται σε ειδικευμένο κέντρο θεραπείας από άτομο με εμπειρία στη θεραπεία αυτολογικών κακοηθειών και καταρτισμένο στη χορήγηση και τη διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με το Yescarta. Πριν από την έγχυση, πρέπει να είναι διαθέσιμη τουλάχιστον μία δόση τοξιζομύησης για χρήση σε περίπτωση συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών [CRS] και εξολεπισμός έκτακτων αντισωμάτων. Το κέντρο θεραπείας πρέπει να έχει πρόσβαση σε μια επεκταθείσα δόση τοξιζομύησης σε διάστημα 8 ωρών από κάθε προηγούμενη δόση. Στην εξαιρετική περίπτωση όπου η τοξιζομύηση δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης, η οποία είναι καταγεγραμμένη στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων κατάλληλα εναντιολακτικά μέτρα για την αντιμετώπιση του CRS αντί της τοξιζομύησης, πρέπει να είναι διαθέσιμα πριν από την έγχυση. **Δοσολογία:** Το Yescarta προορίζεται αποκλειστικά για χρήση (βλ. παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ). Μία μονή δόση Yescarta περιέχει 2 x 10⁹ CAR θετικά, βιόωμα T κύτταρα ανά kg σωματικού βάρους (ή το μέγιστο 2 x 10¹⁰ CAR θετικά, βιόωμα T κύτταρα για ασθενείς βάρους 100 kg και άνω) σε κατά προσέγγιση 68 ml διασποράς, σε σάκο έγχυσης. Η διασπορά του Yescarta πρέπει να επιβεβαιώνεται πριν από την έναρξη του σχήματος καταπολέμησης των λεμφωμάτων. **Προπαρασκευαστική θεραπεία (συμπεριλαμβανομένης της φαρμακευτικής αγωγής)** • Πριν από την έγχυση του Yescarta, πρέπει να χορηγείται ένα ημιμοεσθερωμένο σχήμα καταπολέμησης των λεμφωμάτων, αποτελούμενο από ενδοφλέβια κυκλοφωσφιδίλη 500 mg/m² και ενδοφλέβια φλουιδαρίνη 30 mg/m². Οι συνιστώμενες ημέρες είναι η 5η, η 4η και η 3η ημέρα πριν από την έγχυση του Yescarta. **Προπαρασκευαστική φαρμακευτική αγωγή:** • Συνιστάται η χορήγηση παρακεταμόλης 500-1.000 mg από στόματος και διφαινυδραμίνη 12,5 mg έως 25 mg ενδοφλέβια ή από στόματος (ή ισόδραμική) περίπου 1 ώρα πριν από την έγχυση του Yescarta. • Δεν συνιστάται η προφλακτική χρήση αντισηπτικών κορτικοστεροειδών, καθώς ενδέχεται να επηρεάσουν τη δράση του Yescarta. **Παρακολούθηση:** • Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται σε ημερήσια βάση για τις πρώτες 10 ημέρες μετά την έγχυση για τυχόν σημεία και συμπτώματα πιθανών CRS, νευρολογικά συμπτώματα και άλλες τοξικοποιήσεις. Οι ιατροί θα πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο νοσηλείας για τις πρώτες 10 ημέρες μετά την έγχυση ή με τα πρώτα σημεία ή συμπτώματα CRS και/ή νευρολογικά συμπτώματα. • Μετά τις πρώτες 10 ημέρες μετά την έγχυση, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται κατά την κριση του ιατρού. • Πρέπει να δοθεί οδηγία στους ασθενείς να παραμένουν κοντά σε ειδικευμένο κέντρο θεραπείας για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την έγχυση. **Ευκάλυψη πλνύσματος:** Ασθενείς με λείψματα από τον ιστό των ανθρώπινων ανσοθεραπειών (HLV), τον ιστό της ηπατίτιδας Β (HBV) και τον ιστό της ηπατίτιδας C (HCV). Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με ενεργό HIV, HLV ή HCV λείψματα. **Παθιατρική πλνύσματος:** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Yescarta σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. **Ηλικιωμένοι:** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών. Η αποτελεσματικότητά τους συνήθως με τον συνολικό πληθυσμό ασθενών που ελάβωσαν θεραπεία. **Τρόπος χορήγησης:** Το Yescarta πρέπει να χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης. Το Yescarta δεν πρέπει να ακυρωθεί. ΜΗΝ χρησιμοποιείτε φίλτρο λευκοσφαίρας. **Προαυξημένοι που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος:** Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένα ανθρώπινα κύτταρα αίματος. Οι επαγγελματίες υγείας που χειρίζονται τα Yescarta πρέπει να λαμβάνουν τις κατάλληλες προφυλάξεις (να φορούν γάντια και μάσκα) για την αποφυγή της πιθανότητας μετάδοσης λοίμωξης νοσημάτων. **Προστασία για έγχυση:** • Επαληθεύστε ότι η ταυτότητα [ID] του ασθενούς αντιστοιχεί στους αναγνωριστικούς κωδικούς ασθενούς που αναγράφονται στην κασέτα Yescarta. • Ο σάκος Yescarta δεν πρέπει να αραιωθεί από τη μετωλική κασέτα, εάν οι πληροφορίες που αναγράφονται στην ειδική για τον ασθενή επισημάνουν δεν αντιστοιχούν στον ασθενή για τον οποίο προορίζεται το προϊόν. • Μόλις επιβεβαιωθεί η ταυτότητα του ασθενούς, αφαιρέστε τον σάκο του Yescarta από τη μετωλική κασέτα. • Ελέγξτε ότι οι πληροφορίες ασθενούς στην επισημάνση της μετωλικής κασέτας ταιριάζουν με αυτές στην επισημάνση του σάκου. • Επιβεβαιώστε τον σάκο του προϊόντος για τυχόν παραβίαση της ακεραιότητας που περιέχεται πριν από την απόφυξη. Εάν ο σάκος έχει υποστεί φθορά, ακολουθήστε τις τυπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό των αποβλήτων υλικού ανθρώπινης προέλευσης [Επικοινωνήστε άμεσα με την Kite]. • Τοποθετήστε τον σάκο έγχυσης στο εξωτερικό ενός δεύτερου σάκου. • Αποψύξτε το Yescarta στους 37 °C περίπου με τη χρήση είτε υδατολύτου είτε μεθόδου ζέσης απόδοσης έως ότου να μην υπάρχει ορατός πάχος στον σάκο έγχυσης. Αναμίξτε με ήπιες κινήσεις το περιεχόμενο του σάκου για τη διασπορά μαζών κυτταρικού υλικού. Εάν εξακολουθούν να υπάρχουν ορατές μάζες κυττάρων, συνεχίστε να αναμιγνύετε με ήπιες κινήσεις το περιεχόμενο του σάκου. Οι μικρές μάζες κυτταρικού υλικού αναμένονται να διασποράνται με την ήπια κερκινική ανάμιξη. Το Yescarta δεν πρέπει να εκκλιναίνεται, να φυμκεντροείται και/ή να αναποδοποιείται σε νέο μέσο πριν από την έγχυση. Η απόψυξη διαρκεί περίπου 3 έως 5 λεπτά. • Μόλις αποψυχθεί, το Yescarta είναι σταθερό σε θερμοκρασία δωματίου [20 °C-25 °C] έως και για 3 ώρες. • Οποστό, η έγχυση του Yescarta πρέπει να ξεκινήσει εντός 30 λεπτών από την ολοκλήρωση της απόψυξης. **Χορήγηση:** • Για αυτόλογη χρήση μόνο. • Πρέπει να εξολεοπιστεί η διαθεσιμότητα τοξιζομύησης και εξολεπιστικό έκτακτων αντισωμάτων πριν από την έγχυση και κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. Στην εξαιρετική περίπτωση όπου η τοξιζομύηση δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης, η οποία είναι καταγεγραμμένη στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, κατάλληλα εναντιολακτικά μέτρα για την αντιμετώπιση του CRS αντί της τοξιζομύησης πρέπει να είναι διαθέσιμα πριν από την έγχυση. • Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται φίλτρο λευκοσφαίρας. • Συνιστάται κεντρική φλεβική πρόσβαση για τη χορήγηση του Yescarta. • Επαληθεύστε την αναγνωριστική ταυτότητα του ασθενούς εκ νέου ή αντιστοιχίστε στους αναγνωριστικούς κωδικούς ασθενούς που αναγράφονται στον σάκο Yescarta. • Εκκλιναίνεται το συλλήμμα με 0,9 % διάλυμα χλωριούχου νατρίου (0,154 mmol νatrium ανά mL) πριν από την έγχυση. • Εγκύστε ολοκλήρωτο το περιεχόμενο του σάκου Yescarta εντός 30 λεπτών είτε υπό την επίδραση της βαρύτητας είτε με τη χρήση περιστάλτικης αντλίας. • Ανεκινώστε ελαφρά τον σάκο κατά τη διάρκεια της έγχυσης του Yescarta για την αποφυγή σχηματισμού συσσωρευμένων μαζών κυττάρων. • Μετά την έγχυση ολοκλήρωτο το περιεχόμενο του σάκου, εκκλιναίνεται το συλλήμμα με 0,9 % διάλυμα χλωριούχου νατρίου (0,154 mmol νatrium ανά mL) στον ίδιο ρυθμό έγχυσης, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι έχει χορηγηθεί ολόκληρη η ποσότητα του Yescarta. Για οδηγίες σχετικά με τον χειρισμό, την ταχεία έκθεση και την απόφυξη του φαρμακευτικού προϊόντος, (βλ. παράγραφο 6.6 της ΠΧΠ) **Αντενδείξεις:** Υπερσυστάσιμη ή δραστηριοποιημένη ή εκ κείνου από τον ασθενή να αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 της Π.Χ.Π. θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι αντενδείξεις για ημιμοεσθερωμένη καταπολέμηση των λεμφωμάτων. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** **Ισχυροκαταστασία:** Πρέπει να ανησυχούνται οι απαιτήσεις ινκλωκιστών, οι οποίες είναι χαρακτηριστικές των προηγμένων θεραπευτικών που βασίζονται σε κύτταρα. Προκειμένου να διασφαλιστεί η ινκλωκιστότητα, το όνομα του προϊόντος, ο αριθμός παρτίδας και το όνομα του θεραπευτικού ασθενούς πρέπει να διατηρούνται για διάστημα 30 ετών μετά την ημερομηνία λήξης του προϊόντος. **Γενικά:** Το Yescarta προορίζεται αποκλειστικά για αυτόλογη χρήση και δεν πρέπει να χορηγείται σε άλλους ασθενείς. Πριν από την έγχυση, πρέπει να επαληθεύεται ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στους αναγνωριστικούς κωδικούς που αναγράφονται στον σάκο έγχυσης και στην κασέτα Yescarta. Μην εγχέετε το Yescarta, εάν οι πληροφορίες που αναγράφονται στην ειδική για τον ασθενή επισημάνουν δεν αντιστοιχούν στον ασθενή για τον οποίο προορίζεται η έγχυση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται σε ημερήσια βάση για τις πρώτες 10 ημέρες μετά την έγχυση για τυχόν σημεία και συμπτώματα πιθανών CRS, νευρολογικά συμπτώματα και άλλες τοξικοποιήσεις. Οι ιατροί θα πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο νοσηλείας για τις πρώτες 10 ημέρες μετά την έγχυση ή με τα πρώτα σημεία/συμπτώματα CRS και/ή νευρολογικά συμπτώματα. Μετά τις πρώτες 10 ημέρες μετά την έγχυση, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται κατά την κριση του ιατρού. Θα πρέπει να συμβουλευτείτε τους ασθενείς να παραμένουν κοντά σε ειδικευμένο κέντρο θεραπείας για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την έγχυση, καθώς και να αναζητήσουν άμεσα ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσουν σημεία ή συμπτώματα CRS ή νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Το ενδεχόμενο παρακολούθησης των ζωτικών σημείων και των οργανικών λειτουργιών πρέπει να εξετάζεται αναλόγως της βαρύτητας της αντίδρασης. **Λόγω καθυστερημένης της θεραπείας:** Λόγω των κινδύνων που συσχετίζονται με τη θεραπεία Yescarta, η έγχυση πρέπει να αναβάλλεται, εάν ένας ασθενής έχει οποιαδήποτε από τα παρακάτω παθήσεις: • Μν εξολεοπισμένης σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας (ιδίαιτερα πνευμονικής αντίδρασης, καρδιακής αντίδρασης ή υποστάσι συμπεριλαμβανομένων στον από προηγούμενες ημιμοεσθερωτικές. • Ενεργή, μη ελεγχόμενη λοίμωξη. • Ενεργή νόσο μωμοκακίας κατά γενετική (GVHD). **Ορολογικές εξετάσεις:** Πρέπει να πραγματοποιούνται εξετάσεις ανίχνευσης HBV, HCV και HIV πριν από τη συλλήψη κυττάρων για την παρασκευή του Yescarta (βλ. παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ). **Δωρεά αίματος, οργάνων, ιστού και κυττάρων:** Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Yescarta δεν πρέπει να δώσουν αίμα, οργάνων, ιστών ή κυττάρων για μεταμόσχευση. **Συνδυασμός νοσών:** Οι ασθενείς με ενεργή διαταραχή του ΚΝΣ ή αναπνευστική, πνευμονική, κεντρική λειτουργία είναι πιθανό να είναι πιο ευάλωτοι στις συνέπειες των ανεπιθύμητων ενεργειών που περιγράφονται παρακάτω και απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή. **Πρωτοπαθές λέμφωμα του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ):** Δεν υπάρχει εμπειρία χρήσης του Yescarta σε ασθενείς με πρωτοπαθές λέμφωμα του ΚΝΣ. **Συνέχως, ο κίνδυνος/όφελος του Yescarta δεν έχει τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό. Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών:** Σχεδόν όλοι οι ασθενείς έχουν εκδηλώσει σε κάποιο βαθμό CRS. Με το Yescarta έχει παρατηρηθεί πολύ συχνά βαρής μορφής CRS, συμπεριλαμβανομένων απειλητικών για τη ζωή και θανατηφόρων αντιδράσεων, με κρόνο έως της έναρξης του συνδρόμου από 1 έως 12 ημέρες στη μελέτη ZUMA-1 και 1 έως 11 ημέρες στη μελέτη ZUMA-5 (βλ. παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ). Το CRS πρέπει να αντιμετωπίζεται κατά την κριση του ιατρού. Βάσει της κλινικής εκτίμησης του ασθενούς και σύμφωνα με τον αλγόριθμο διαχείρισης του CRS που παρέχεται στον Πίνακα 1. Θεραπεία με βάση αναστολέα της υπερλευκίνης-6 (IL-6) όπως είναι η τοξιζομύηση έχει χορηγηθεί για το σκελετικό νόσημα του Yescarta μέγριο ή σοβαρό CRS. Πριν από την έγχυση του Yescarta, πρέπει να βρίσκεται στο κέντρο και να είναι διαθέσιμη τουλάχιστον μία δόση τοξιζομύησης από ασθενή. Το κέντρο θεραπείας πρέπει να έχει πρόσβαση σε μια επεκταθείσα δόση τοξιζομύησης σε διάστημα 8 ωρών από κάθε προηγούμενη δόση. Στην εξαιρετική περίπτωση όπου η τοξιζομύηση δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης, η οποία είναι καταγεγραμμένη στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, το κέντρο θεραπείας πρέπει να έχει πρόσβαση σε κατάλληλα εναντιολακτικά μέτρα, αντί της τοξιζομύησης για την αντιμετώπιση του CRS. Μετά την έγχυση, θα πρέπει να παρακολουθείτε τους ασθενείς για τυχόν σημεία και συμπτώματα CRS σε ημερήσια βάση για τουλάχιστον 10 ημέρες στις ειδικευμένες κλινικές μονάδες. Μετά τις πρώτες 10 ημέρες μετά την έγχυση, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται κατά την κριση του ιατρού. Θα πρέπει να συμβουλευτείτε τους ασθενείς να παραμένουν κοντά σε ειδικευμένο κέντρο θεραπείας για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την έγχυση, καθώς και να αναζητήσουν άμεσα ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσουν σημεία ή συμπτώματα CRS. Έχουν αναπτυχθεί θεραπευτική αλγόριθμο για τη βελτίωση ορισμένων από τα συμπτώματα CRS που εκκλώνονται οι ασθενείς που λαμβάνουν το Yescarta. Οι αλγόριθμοι αυτοί περιλαμβάνουν τη χρήση τοξιζομύησης ή τοξιζομύησης και κορτικοστεροειδών για την αντιμετώπιση του μετρίου βαρύτητας, βαρής μορφής ή απειλητικού για τη ζωή CRS, όπως αναφέρονται στον Πίνακα 1. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν CRS βαθμού 2 ή υψηλότερου (n.p. ύπνο, μη ανταπόκριση σε υψή ή υπόψη ή απαιτεί συμπληρωματική οξυγόνο) πρέπει να παρακολουθούνται με συνεχή καρδιακή τηλεμετρία και παλμική οξυμετρία. Για τους ασθενείς που παρουσιάζουν βαρής CRS, εξετάστε το ενδεχόμενο πραγματοποίησης ποκαροφυλάξεων για την αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας. Στην περίπτωση βαρής ή απειλητικού για τη ζωή CRS, εξετάστε το ενδεχόμενο υποστηρικτικής θεραπείας εντατικής φροντίδας. Το Yescarta δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργό λοίμωξη ή φλεγμονώδη νόσο έως ότου οι παθήσεις αυτές έχουν αποκαταστεί. Το CRS έχει γνωστοποιηθεί ότι συσχετίζεται με δωδεκάηωρη τελικού οργάνου (n.p. πνευμική, νεφρική, καρδιακή και πνευμονική). Επίσης, μπορεί να προκύψει επιβίωση υποκείμενων οργάνων παθολογιών επί εφόδους CRS. Η διαχείριση των ασθενών με ιατρικά σημαντική καρδιακή δωδεκάηωρη πρέπει να γίνεται με πρόποση εντατικής φροντίδας και πρέπει να εξετάζονται μέτρα όπως ποκαροφυλάξεων. Για τη διαγωγή του CRS απαιτείται η αποκάλυψη ενδοφλέβιας φλεγμονώδους απόκρισης, συμπεριλαμβανομένης της λείψματος. Σε περίπτωση εμφάνισης αυτεπιδείξης, θα πρέπει να αξιολογηθεί η ύπαρξη λοίμωξης και να αντιμετωπιστεί με ευρέως φάσματος αντιβιοτικά, εκτός και άλλων υποστηρίξεων αγωγής, όπως ενδείκνυται ιατρικά. Σε ασθενείς με βαρής μορφής ή μη ανταποκρινόμενα CRS πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αξιολόγησης του ασθενούς για την παρουσία αμοφογονοκυτταρικής λεμφοεικόκυτταρώσεως/συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγων (HLH/MAS). Το Yescarta συνεχίζει να εκτυπασετακται εμμένει στη χορήγηση τοξιζομύησης και κορτικοστεροειδών. Οι ανταγωνιστές του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF) δεν συνιστώνται για τη διαχείριση του CRS που συσχετίζεται με το Yescarta.

Πίνακας 1: Κατευθυντήριες οδηγίες ταξινόμησης και διαχείρισης του CRS

Βαθμός CRS*	Τοξιζομύηση	Κορτικοστεροειδή
Βαθμό 1: Τα συμπτώματα χρήζουν ασηπτικής θεραπείας μόνο (n.p. πυρετός, ναυτία, κόπωση, κεφαλαλγία, μυαλγία, κακουχία).	Εάν δεν υπάρχει βελτίωση μετά από 24 ώρες, απαιτείται διαχείριση όπως στο CRS Βαθμού 2.	Δ/Ε
Βαθμό 2: Τα συμπτώματα χρήζουν μέτριας παρήμεσης και ανταποκρίνονται σε μέτρια παρήμεση. Ανάγκη για οξυγόνο μικρότερη από 40 % FIO2 ή ύπνο ανταποκρινόμενης στη χορήγηση υψή ή στη χορήγηση χαμηλής δόσης ανοσοσυσταστικού φαρμάκου ή Βαθμού 2 οργανική τοξικοποίηση.	Χορηγήστε τοξιζομύηση 8 mg/kg ενδοφλέβιας για 1 ώρα (να μην υπερβαίνει τα 800 mg). Επαναλαμβάνεται η χορήγηση τοξιζομύησης κάθε 8 ώρες, αναλόγως των αναγκών, εάν δεν παρήμεται ανταπόκριση στη χορήγηση ενδοφλέβιας υψή ή στην αύξηση του συμπληρωματικού οξυγόνου. Περιορίστε τον αριθμό των δόσεων στις 3 δόσεις κατά μέγιστο για μια περίοδο 24 ωρών. Ο μέγιστος συνολικός αριθμός δόσεων είναι 4 δόσεις εάν δεν υπάρχει κλινική βελτίωση στα σημεία και συμπτώματα του CRS, ή εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση σε δεύτερη ή τις επόμενες δόσεις της τοξιζομύησης, εξετάστε το ενδεχόμενο εναντιολακτικών μέτρων για την αντιμετώπιση του CRS	Απαιτείται διαχείριση όπως στο CRS Βαθμού 3, εάν δεν υπάρξει βελτίωση εντός 24 ωρών μετά την έναρξη χορήγησης τοξιζομύησης.

Βαθμός CRS*	Τοιζευζυμύμη	Κορτικοστεροειδή
Βαθμό 3: Τα συμπτώματα κρήζουν επιθετικές παρεμβασες και ανταποκρίνονται σε επιθετική παρέμβαση. Ανάγκη για οξείον μεγαλυτόνη ή ίση με 40 % FIO ₂ ή ύπωση που κρήζει κορήγηση υψηλής δόσης ή πολλαπλών αγγειοσπαστικών φαρμάκων ή Βαθμό 3 οργανική τοξικότητα ή Βαθμό 4 τρανσαμιτάδα.	Όπως στο CRS Βαθμού 2	Χορήγηση μεθυλοπρεδνιζολόνη 1 mg/kg ενδοφλεβίως δύο φορές ανά ημέρα ή ισοδύναμη δεξαμεθαζόνη (π.χ. 10 mg ενδοφλεβίως κάθε 6 ώρες). Συνεχίστε τη χρήση κορτικοστεροειδών έως ότου το σμύβαν να είναι CRS Βαθμού 1 ή μικρότερο Βαθμού και κατόπιν διακόψτε τη χορήγηση μειώνοντας σταδιακά τη δόση. Εάν δεν υπάρχει βελτίωση, διαχειρίστε όπως στο CRS Βαθμού 4 (παρακάτω).
Βαθμό 4: Απειλητική για τη ζωή συμπτώματα. Ανάγκη για ανανευσιτική υποστήριξη ή συνεχή φλεβό φλεβική αμοκάθωση ή Βαθμό 4 οργανική τοξικότητα (εκτός από τρανσαμιτάδα).	Όπως στο CRS Βαθμού 2	Χορήγηση μεθυλοπρεδνιζολόνη 1.000 mg ενδοφλεβίως ανά ημέρα για 3 ημέρες. Σε περίπτωση βελτίωσης, απαιτείται διαχείριση όπως περιγράφεται παραπάνω. Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικών ανοσοσταστατικών φαρμάκων εάν δεν υπάρχει βελτίωση ή εάν υπάρχει επιδείνωση της κατάστασης.

Δ/Ε = δεν εφαρμόζεται/δεν διατίθεται. α. Lee και συνυγότες 2014. Β. Αντρέξτε στον Πίνακα 2 για τη διαχείριση των νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών. γ. Αντρέξτε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος της τοιζευζυμύμης για λεπτομέρειες.

Νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες: Βαριές μορφής νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες, γνωστές και ως σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενο με δραστικά ανοσοκώπαρα (ICANS), οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες, έχουν παρατηρηθεί πολύ συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το Yescarta [βλ. παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ]. Οι ασθενείς με ιστορικό διαταραχών του ΚΝΣ, όπως επιληπτικές κρίσεις ή αγγειακή ανεπάρκεια, μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο. Έχουν αναφερθεί θανατηφόρα και σοβαρά περιπαιτικά κενεφελικά αόθματα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Yescarta. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν σημεία και συμπτώματα νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών [Πίνακας 2]. Μετά την έγχυση, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον καθημερινά για 10 ημέρες στην ειδικευμένη γνευσιακή μονάδα για σημεία και συμπτώματα νευρολογικών τοξικότητας/ICANS. Μετά τις 10 πρώτες ημέρες μετά την έγχυση, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά την κρίση του ιατρού. Συμβουλευτείτε τους ασθενείς να παραμένουν κοντά σε ειδικευμένη κλινική μονάδα για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την έγχυση, καθώς και να αναζητήσουν άμεσα ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσουν σημεία νευρολογικών τοξικότητας/ICANS. Το ενδεχόμενο παρακολούθησης των ζωτικών σημείων και των οργανικών λειτουργιών πρέπει να εξετάζεται ανάλογα της βαρύτητας της αντίδρασης. Οι ασθενείς που παραοιστούν νευρολογικές τοξικότητας/ICANS Βαθμού 2 ή υψηλότερο πρέπει να παρακολουθούνται με συνεχή καρδιακή ήλμετρία και παλμική οξυμετρία. Πάρεστε υποστηρικτική θεραπεία εντατικής φροντίδας για βαριές ή απειλητικές για τη ζωή νευρολογικές τοξικότητες. Το ενδεχόμενο χορήγησης μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμάκων πρέπει να εξετάζεται ως προφυλακτική αγωγή για τις επιληπτικές κρίσεις, όπως ενδείκνυται κλινικά για τις ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 2 ή υψηλότερο Βαθμού. Έχουν αναπτυχθεί θεραπευτικοί αλγόριθμοι για τη βελτίωση των νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών που παραοιστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν το Yescarta. Οι αλγόριθμοι αυτοί περιλαμβάνουν τη χρήση τοιζευζυμύμης (σε περίπτωση συνυπάρχοντος CRS) ή/και κορτικοστεροειδών για την αντιμετώπιση των μετρίων, σοβαρών ή απειλητικών για τη ζωή νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως συνομαίνονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Κατευθυντήριες οδηγίες ταξινόμησης και διαχείρισης της νευρολογικής ανεπιθύμητης ενέργειας/ICANS		
Αξιολόγηση ταξινόμησης	Με συνυπάρχον CRS	Χωρίς συνυπάρχον CRS
Βαθμό 2	Χορήγησης τοιζευζυμύμης σύμφωνα με τον Πίνακα 1 για τη διαχείριση του CRS Βαθμού 2. Εάν δεν υπάρχει βελτίωση εντός 24 ωρών μετά την έναρξη χορήγησης τοιζευζυμύμης, χορήγησης δεξαμεθαζόνης 10 mg ενδοφλεβίως κάθε 6 ώρες, εάν ο ασθενής δεν λαμβάνει ήδη άλλα κορτικοστεροειδή. Συνεχίστε τη χρήση δεξαμεθαζόνης έως ότου το σμύβαν να είναι Βαθμού 1 ή μικρότερο Βαθμού και κατόπιν διακόψτε τη χορήγηση μειώνοντας σταδιακά τη δόση.	Χορήγησης δεξαμεθαζόνης 10 mg ενδοφλεβίως κάθε 6 ώρες. Συνεχίστε τη χρήση δεξαμεθαζόνης έως ότου το σμύβαν να είναι Βαθμού 1 ή μικρότερο Βαθμού και κατόπιν διακόψτε τη χορήγηση μειώνοντας σταδιακά τη δόση.
	Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμάκων (π.χ. λεβετρακετάμη) ως προφυλακτική αγωγή για τις επιληπτικές κρίσεις.	
Βαθμό 3	Χορήγησης τοιζευζυμύμης σύμφωνα με τον Πίνακα 1 για τη διαχείριση του CRS Βαθμού 2. Παράλληλα, χορήγησης δεξαμεθαζόνης 10 mg ενδοφλεβίως με την πρώτη δόση τοιζευζυμύμης και επακολοθώντες τη χορήγηση δόσης κάθε 6 ώρες. Συνεχίστε τη χρήση δεξαμεθαζόνης έως ότου το σμύβαν να είναι Βαθμού 1 ή μικρότερο Βαθμού και κατόπιν διακόψτε τη χορήγηση μειώνοντας σταδιακά τη δόση.	Χορήγησης δεξαμεθαζόνης 10 mg ενδοφλεβίως κάθε 6 ώρες. Συνεχίστε τη χρήση δεξαμεθαζόνης έως ότου το σμύβαν να είναι Βαθμού 1 ή μικρότερο Βαθμού και κατόπιν διακόψτε τη χορήγηση μειώνοντας σταδιακά τη δόση.
	Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμάκων (π.χ. λεβετρακετάμη) ως προφυλακτική αγωγή για τις επιληπτικές κρίσεις.	
Βαθμό 4	Χορήγησης τοιζευζυμύμης σύμφωνα με τον Πίνακα 1 για τη διαχείριση του CRS Βαθμού 2. Χορήγησης μεθυλοπρεδνιζολόνη 1.000 mg ενδοφλεβίως ανά ημέρα με την πρώτη δόση τοιζευζυμύμης και συνεχίστε τη χορήγηση μεθυλοπρεδνιζολόνη 1.000 mg ενδοφλεβίως ανά ημέρα για 2 ακόμη ημέρες. Σε περίπτωση βελτίωσης, απαιτείται διαχείριση όπως περιγράφεται παραπάνω. Εάν δεν υπάρχει βελτίωση, εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης 1.000 mg μεθυλοπρεδνιζολόνης ενδοφλεβίως 3 φορές ανά ημέρα ή εναλλακτικής θεραπείας.*	Χορήγησης μεθυλοπρεδνιζολόνη 1.000 mg ενδοφλεβίως ανά ημέρα για 3 ημέρες. Σε περίπτωση βελτίωσης, απαιτείται διαχείριση όπως περιγράφεται παραπάνω. Εάν δεν υπάρχει βελτίωση, εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης 1.000 mg μεθυλοπρεδνιζολόνης ενδοφλεβίως 3 φορές ανά ημέρα ή εναλλακτικής θεραπείας.*
	Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμάκων (π.χ. λεβετρακετάμη) ως προφυλακτική αγωγή κατά των επιληπτικών κρίσεων.	

α. Η εναλλακτική θεραπεία περιλαμβάνει (ενδεικτικά): ανακρίνα, ολιτοξυμύμη, ρουζολιτίνμη, κυκλοφωροφάμη IVIG και ATG.

Λοιμώξεις και εμπύρετα ουδετεροπενία: Με το Yescarta έχουν παρατηρηθεί πολύ συχνά σοβαρές λοιμώξεις [βλ. παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ]. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν σημεία και συμπτώματα λοιμώξεων πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την έγχυση Yescarta και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα. Θα πρέπει να χορηγείται προφυλακτική αγωγή με αντιμικροβιακά σύμφωνα με τις συνηθές κατευθυντήριες οδηγίες του ιδρύματος. Μετά την έγχυση Yescarta, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς εμπύρετη ουδετεροπενία [βλ. παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ] και ενδέχεται να είναι ταυτόχρονη με CRS. Στην περίπτωση εμπύρετης ουδετεροπενίας, αξιολογήστε για λοίμωξη και διαχειριστείτε με αντιβιοτική κυρίως φροντίδα, γρήγορα και άλλη υποστηρικτική φροντίδα, όπως ενδείκνυται ιατρικά. Επανεξεργαστείτε τον ΗΒV. Σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με φάρμακα που στοχεύουν στα Β κύτταρα μπορεί να προκύψει επανεργασίωση του ΗΒV, η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις οδηγεί σε κερανοβόλο ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο. Πρέπει να πραγματοποιηθούν εξετάσεις ανίχνευσης ΗΒV, ΗCV και HIV πριν από τη συλλογή κυττάρων για την παρασκευή του Yescarta. **Παρεπιδημιές κυτταροπενίας:** Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν κυτταροπενίες για μερικές εβδομάδες μετά τη χημειοθεραπεία καταπορήσης των λεμφοκυττάρων και την έγχυση του Yescarta. Μετά την έγχυση του Yescarta παρατηρήθηκαν πολύ συχνά Βαθμού 2 ή υψηλότερο Βαθμού παρεπιδημιές κυτταροπενίας, οι οποίες περιλάμβαναν θρομβοπενία, ουδετεροπενία και ανομία. Μετά την έγχυση του Yescarta θα πρέπει να παρακολουθούνται οι αριθμοί των κυττάρων αίματος. **Υπογναθιακή ανεπάρκεια:** Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το Yescarta μπορεί να αναπτύξουν απώλεια των Β κυττάρων που οδηγεί σε υπογναθιακή ανεπάρκεια. Υπογναθιακή ανεπάρκεια παρατηρήθηκε πολύ συχνά σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με Yescarta. Μετά τη θεραπεία με το Yescarta θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα ανοσοσφαιρίνης και να γίνεται κατάλληλη διαχείριση με τη χρήση προφυλακτικής αγωγής κατά των λοιμώξεων, προφυλακτικής αγωγής με αντιβιοτικά και θεραπείας υποκατάστασης ανοσοσφαιρίνης. **Αντιδράσεις υπερευαισθησίας:** Με την έγχυση Yescarta ενδέχεται να εμφανιστούν αλλεργικές αντιδράσεις. Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, ενδέχεται να οφείλονται στο διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO) ή στην υπολειπόμενη γνευσιακή στο Yescarta. **Δευτεροπαθείς κακοήθειες:** Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το Yescarta ενδέχεται να αναπτύξουν δευτεροπαθείς κακοήθειες. Παρακολουθείτε τους ασθενείς επί όρου ζωής για δευτεροπαθείς κακοήθειες. Σε περίπτωση εμφάνισης δευτεροπαθείς κακοήθειες, επικοινωνήστε με την εταιρία, για να λάβετε οδηγίες αναφορικά με το πώς διαγνώσει ασθενείς πρέπει να συλλεχθούν για δοκιμές. **Σύνδρομο λύσης του όγκου (TLS):** Περιστασιακά, έχει παρατηρηθεί TLS, το οποίο ενδέχεται να είναι σοβαρό. Για την ελαστικοποίηση του κινδύνου εμφάνισης TLS, οι ασθενείς με αυξημένο οσμικό οξύ ή υψηλό φορτίο όγκου θα πρέπει να λαμβάνουν αλλοπουρίνη ή μια εναλλακτική φροντίδα, πριν από την έγχυση του Yescarta. Τα σημεία και συμπτώματα TLS πρέπει να παρακολουθούνται και η διαχείριση των σμύβαντων να γίνεται σύμφωνα με τις καθιερωμένες κατευθυντήριες γραμμές. **Προγνομήσιμη θεραπεία με αντι CD19:** Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με το Yescarta σε ασθενείς που είχαν εκτεθεί σε προγνομήσιμη θεραπεία που στοχεύει στο CD19. Το Yescarta δεν συνιστάται, εάν ο ασθενής έχει υποστηρίξει με CD19 αρνητική νόσο μετά από προγνομήσιμη αντι CD19 θεραπεία. **Εκδόχο:** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 300 mg νιτρού οξείου ανά δόση έγχυσης, που ισοδυναμούν με 15% της συνιστώμενης δόσης του ΠΟΥ μείγματος ημερήσιας πρόσληψης νιτρού των 2 g για έναν ενήλικο. Οι ασθενείς αναμένεται να εγκριθούν σε ένα μήνα, στο πλαίσιο του οποίου θα παρακολουθούνται προκειμένου να διερευνηθεί η μικροβιόσφαιρα ασφαλείας και αποτελεσματικότητα του Yescarta. **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων:** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με το Yescarta. **Εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς:** Η ασφαλεία της ανοσοποίησης με εμβόλια που περιέχουν ζώντες ιούς κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με το Yescarta δεν έχει μελετηθεί. Ο εμβολιασμός με εμβόλια ζώντων ιών δεν συνιστάται για τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την έναρξη χημειοθεραπείας καταπορήσης των λεμφοκυττάρων, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Yescarta και μέχρι την αποκατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος μετά τη θεραπεία με το Yescarta. **Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία:** **Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη:** Η κατάσταση κύησης των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να εξακριβώνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Yescarta. Αντρέξτε στις πληροφορίες συναγωγόγραφησης για τη χημειοθεραπεία καταπορήσης των λεμφοκυττάρων για πληροφορίες σχετικά με την ανάγκη χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία καταπορήσης των λεμφοκυττάρων. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα έγκυσης για την πραγματοποίηση σύστασης ως προς τη διάρκεια χρήσης αντισύλληψης μετά τη χορήγηση αγωγής με Yescarta. **Κύηση:** Δεν υπάρχουν δεδομένα δεδομένα από τη χρήση Yescarta σε έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες τοξικότητας για την αναπαραγωγή και την ανάπτυξη σε ζώα με το Yescarta για να αξιολογηθεί αν είναι επιβλαβές για το έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες [βλ. παράγραφο 5.3 της ΠΧΠ]. Δεν είναι γνωστό εάν το Yescarta μπορεί να μεταφερθεί στο έμβρυο. Με βάση τον μηχανισμό δράσης, εάν τα διαμολυσμένα κύτταρα διεισθούν στο πλάκωτο, μπορεί να προκαλέσουν εμβρυϊκή τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης λεμφοκυτταροπενίας Β κυττάρων. Κατά συνέπεια, το Yescarta δεν συνιστάται σε έγκυες γυναίκες, ή σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη. Οι έγκυες γυναίκες πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο. Το ενδεχόμενο κύησης μετά τη θεραπεία με το Yescarta πρέπει να συζητηθεί με τον θέρωντα ιατρό. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αξιολόγησης των επιπέδων ανοσοσφαιρίνης και Β κυττάρων σε νεογνά που έλαβαν θεραπεία με το Yescarta. **Θηλασμός:** Δεν είναι γνωστό εάν το Yescarta απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα ή μεταδίδεται στο θηλάζον παιδί. Οι γυναίκες που θηλάζουν πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο για το θηλάζον παιδί. **Τοξμότητα:** Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση του Yescarta στη γονιμότητα. Δεν έχουν αξιολογηθεί οι επιδράσεις στην ανδρική και τη γυναικεία γονιμότητα σε μελέτες σε ζώα. **Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Το Yescarta έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Λόγω του δυναμικού για νευρολογικά σμύβαντα, συμπεριλαμβανομένης της τροποποιημένης διανοητικής κατάστασης ή επιληπτικών κρίσεων, οι ασθενείς πρέπει να απέχουν από την οδήγηση ή τον χειρισμό βαρέων ή δυναμικών επικοινωνικών μηχανημάτων έως και για τουλάχιστον 8 εβδομάδες μετά την έγχυση ή μέχρι να αποκατασταθούν οι νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Περίληψη του προφίλ ασφαλείας. Τα δεδομένα ασφαλείας που περιγράφονται σε αυτή την ενότητα προέρχονται από συνολικά 227 κλινικές ασθένειες που έλαβαν θεραπεία με Yescarta σε δύο πολυκεντρικές βασικές κλινικές μελέτες (ZUMA-1 και ZUMA-5), στις οποίες έλαβαν θεραπεία 108 ασθενείς με DLBCL ή PMBCL και 119 ασθενείς με FL. **Διακόνη λέκτρονα από μεγάλα Β-κύτταρα και πρωτοπαθείς λέκτρονα μεσοκυττάρων από μεγάλα Β-κύτταρα:** Τα δεδομένα ασφαλείας που περιγράφονται σε αυτή την ενότητα αποτυπώνουν την έκθεση στο Yescarta από μέλη ZUMA 1, μια μελέτη Φάσης 1/2 στην οποία 108 ασθενείς με υποτροπιάζον/ανεπίθετο μη-Hodgkin λέμφωμα (NHL) Β-κυττάρων έλαβαν CAR-θετικά T κύτταρα βάσει της συνιστώμενης δόσης η οποία ήταν βάσει του βάρους. Τα δεδομένα που περιγράφονται προέρχονται από την ανάλυση παρακολούθησης 54 μέρων, όπου ο διάμετρος πραγματική διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 23,5 μήνες (έρος: 0,3 έως 67,8 μήνες). Οι πιο σημαντικές και οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν το CRS (93 %), η ενεργολοπεία (60 %) και οι λοιμώξεις (40 %). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν στο 51 % των ασθενών. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

γεις περιλάμβαναν εγκεφαλοπάθεια (22%), λοιμώξεις από ακαθάρστα παθογόνα (15 %), βακτηριακές λοιμώξεις (6 %), ιογενείς λοιμώξεις (6 %), εμπύρετη ουδετεροπενία (5 %) και πυρετό (5 %). Οι πιο συχνές (> 5 %) μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου Βαθμού περιλάμβαναν εγκεφαλοπάθεια (31 %), λοιμώξεις από ακαθάρστα παθογόνα (19 %), CRS (11 %), βακτηριακή λοίμωξη (9 %), ιογενή λοίμωξη (6 %), παραλήρημα (6%), υπόταση (6%), αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών (6 %) και υπέρταση (6 %). Όξυζόλες/Λεμφομο: Τα δεδομένα ασφαλείας που περιγράφονται σε αυτή την ενότητα αποτυπώνουν την έκθεση στο Yescarta στη μελέτη ZUMA-5, μία μελέτη δόσης 2 στην οποία 119 ασθενείς με υποτροπάζον/ανθεκτικό FL έλαβαν CAR-Θετικά T κύτταρα βάσει της συστατώμενης δόσης, η οποία υπολογίζονταν βάσει του βάρους. Τα δεδομένα που περιγράφονται προέρχονται από την ανάλυση παρακολούθησης 24 μηνών, όπου η διάμεση πραγματική διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 25,9 μήνες (εύρος: 0,3 έως 44,3 μήνες). Οι πιο σημαντικές και οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν το CRS (77 %), οι λοιμώξεις (59 %) και η εγκεφαλοπάθεια (47 %). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εκδηλώθηκαν στο 45 % των ασθενών. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλάμβαναν εγκεφαλοπάθεια (16 %), λοιμώξεις από ακαθάρστα παθογόνα (12 %), CRS (12 %), βακτηριακές λοιμώξεις (5 %), πυρετό (4 %), ιογενή λοίμωξη (4 %) και θρόμβωση (3 %). Οι πιο συχνές (> 5 %) μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου Βαθμού περιλάμβαναν εγκεφαλοπάθεια (14 %), λοιμώξεις από ακαθάρστο παθογόνο (11 %) και CRS (6 %). Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα: Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται σε αυτή την ενότητα εντοπίστηκαν σε ασθενείς που εκτέθηκαν στο Yescarta στις μελέτες ZUMA-1 (n = 108) και ZUMA-5 (n = 119) και σε αναφορά μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα. Η συχνότητα εμφάνισης ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές (> 1/10), συχνές (> 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (> 1/1.000 έως < 1/100). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναγνωρίστηκαν με το Yescarta		
Κατηγορία/οργανικό σύστημα (ΚΟΣ)	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		
	Πολύ συχνές	Λοιμώξεις από ακαθάρστα παθογόνα, Ιογενείς λοιμώξεις, Βακτηριακές λοιμώξεις
	Συχνές	Μυκητιασικές λοιμώξεις
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		
	Πολύ συχνές	Εμπύρετη ουδετεροπενία*, Ουδετεροπενία*, Λεμφοπενία*, Λευκοπενία*, Αναιμία*, Θρομβοπενία*
	Συχνές	Διαταραχές της πήξης του αίματος*
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		
	Πολύ συχνές	Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, Υπογαστρεντερική αιμορραγία ^δ
	Συχνές	Υπερευαισθησία
	Όχι συχνές	Αιμοφαγοκυτταρική ιστοκυττάρωση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		
	Πολύ συχνές	Υπονατρίαια*, Υποφωσφαταιμία*, Υπερουραιμία*, Μειωμένη όρεξη*, Μείωση οσμωτικού βάρους
	Συχνές	Υποκαλιαιμία*, Υποασβεταϊαία*, Υπολευκοαιταιμία*, Αφυδάτωση**
Ψυχιατρικές διαταραχές		
	Πολύ συχνές	Παραλήρημα*, Αϋπνία, Άγχος
	Συχνές	Συναισθηματική διαταραχή**
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
	Πολύ συχνές	Εγκεφαλοπάθεια ^δ , Τρόμος**, Κεφαλαλγία*, Ζάλη ^δ
	Συχνές	Επιληπτική κρίση, συμπεριλαμβανομένης της επιληπτικής κατάστασης (status epilepticus), Ημιπάρεση, Αταξία**, Περιφερική νευροπάθεια**
	Όχι συχνές	Τετραπληγία, Οίδημα νωτιαίου μυελού, Μυελίτιδα, Δυσχερεια αριθμησης, Μυϊκλωση
Καρδιακές διαταραχές		
	Πολύ συχνές	Ταχυκαρδία*, Αρρυθμία*
	Συχνές	Καρδιακή ανακοπή, Καρδιακή ανεπάρκεια ^δ
Αγγειακές διαταραχές		
	Πολύ συχνές	Υπόταση ^δ , Υπέρταση
	Συχνές	Θρόμβωση ^δ
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		
	Πολύ συχνές	Δύσπνοια ^δ , Βήχας**
	Συχνές	Υποξία*, Πλευριτική συλλογή, Ρινική φλεγμονή ^δ
	Όχι συχνές	Αναπνευστική ανεπάρκεια ^δ
Διαταραχές του γαστρεντερικού		
	Πολύ συχνές	Έμετος, Διάρροια**, Δυσκοιλιότητα, Κοιλιακό άλγος*, Ναυτία
	Συχνές	Δυσφαγία*, Ίσπροστομία*
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		
	Πολύ συχνές	Εξάνθημα**
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		
	Πολύ συχνές	Κινητική δυσλειτουργία ^δ , Μυοσκελετικός πόνος ^δ
	Όχι συχνές	Ραβδομυόλυση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		
	Συχνές	Νεφρική δυσλειτουργία ^δ
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οξυδωρήρησης		
	Πολύ συχνές	Πυρετός, Οίδημα**, Κόπωση**, Ρίγη
	Συχνές	Άλγος
	Όχι συχνές	Σύνδρομο δυσλειτουργίας πολλαπλών οργάνων
Οφθαλμικές διαταραχές		
	Συχνές	Διαταραχές όρασης ^δ
Παρακλινικές εξετάσεις		
	Πολύ συχνές	Αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών* ^δ
	Συχνές	Υπερχολερυθραιμία**

* Δυσφαγία αναφέρεται επί εδάφους νευρολογικής τοξικότητας και εγκεφαλοπάθειας. # Συχνότητα βάσει εργαστηριακής παραμέτρου Βαθμού 3 ή υψηλότερου Βαθμού. α. Οι Διαταραχές της πήξης του αίματος περιλαμβάνουν Διαταραχές της πήξης του Αίματος, μειωμένο ισοδαγμένο αίματος, άχρηστη ενδοαγγειακή πήξη, αυξημένο Διεθνή ομαλοποιημένο λόγο, Παρατεταμένο χρόνο θρομβομβίνης β. Η Ταχυκαρδία περιλαμβάνει Ταχυκαρδία, φλεβοκομβική Ταχυκαρδία γ. Η Αρρυθμία περιλαμβάνει Αρρυθμία, Κολπική μαρμαρυγή, Κολπικό πτερυγισμό, Κολποκοιλιακό αποκλεισμό, Κολποκοιλιακό αποκλεισμό πρώτου Βαθμού, Βροδυκαρδία, δεξιά Σκελικό αποκλεισμό, παρατεταμένο διάστημα QT Ηλεκτροκαρδιογραφήματος, αναστροφή επάρματος T Ηλεκτροκαρδιογραφήματος, έκτακτες συστολές, ακανόνιστο Καρδιακό ρυθμό, Φλεβοκομβική βραδυκαρδία, Υπερκοιλιακές έκτακτες συστολές, Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, Κολπική αρρυθμία, Κολπικές έκτακτες συστολές, Κολπική ταχυκαρδία δ. Η Καρδιακή ανεπάρκεια περιλαμβάνει Καρδιακή ανεπάρκεια. Όξυζόλες αναφέρεται στις αριστερές κοιλίες, μειωμένο κλάσμα Εξώθησης, καρδιομυοπάθεια λόγω στρες (σύνδρομο ρογισμένων καρδιάς) ε. Οι Διαταραχές Όρασης περιλαμβάνουν θωπιή Όραση, μειωμένη Οπτική εξύπνη, στ. Η Διάρροια περιλαμβάνει διάρροια, κοιλίδια, εντερίτιδα. ζ. Το Κοιλιακό άλγος περιλαμβάνει Κοιλιακό άλγος, Κοιλιακή δυσφορία, Άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Κοιλιακή ευαισθησία, Δυσπεψία, Επιασπαστική δυσφορία, η. Η Ίσπροστομία περιλαμβάνει Ίσπροστομία, Ίσρα κελύ. θ. Η Κόπωση περιλαμβάνει Κόπωση, Εξασθένιση, Ελαττωμένη δραστηριότητα, Αίσθημα κακουχίας, ι. Ο Πυρετός περιλαμβάνει Υπερθερμία, Πυρεξία. ια. Το Οίδημα περιλαμβάνει Οίδημα, οίδημα του επιπεφυκτικού, Οίδημα του προσώπου, Γενικευμένο Οίδημα, εντοπισμένο οίδημα, οίδη-

μα γεννητικών οργάνων, περιφερικό οίδημα, περιφερικό οίδημα, περιφερική διόγκωση, Οίδημα σκέου, Διόγκωση, Διόγκωση του προσώπου. ιβ. Τα αυξημένα επίπεδα Τρανοσαϊνών περιλαμβάνουν αυξημένα επίπεδα Τρανοσαϊνών, αυξημένα επίπεδα Ηπαιτικών ενζύμων, αυξημένα επίπεδα αιμορροφαιρίνης της Αλάνινης, αυξημένα επίπεδα Αιπαρτικής αιμορροφαιρίνης. ιγ. Η αυξημένη Υπερχολερυθρίαινα περιλαμβάνει Υπερχολερυθρίαινα, αυξημένη Χολερυθρίνη αίματος. ιδ. Οι μειωμένες Άνοσοσφαιρίνες περιλαμβάνουν Υπογαμμασφαιρίαινα, μειωμένη Άνοσοσφαιρίνη γ αίματος. ιε. Η Μειωμένη όρεξη περιλαμβάνει Μειωμένη όρεξη, Υποφαγία. ιστ. Η Αφυδάτωση περιλαμβάνει Αφυδάτωση, Υπογαγκίαια. ιζ. Ο Μυοσκελετικός πόνος περιλαμβάνει Αρθραλγία, Οσφυαλγία, Οστικό πόνο, Λαγόνιο άλγος, Άλγος στη θωρακική χώρα, Μυοσκελετικός πόνος του θώρακα, Μυαλγία, Ακνευαλγία, Οστεοαρθρίτιδα, Άλγος στα άκρα. ιθ. Η Κνικτική δυσλειτουργία περιλαμβάνει Κνικτική δυσλειτουργία, Μυϊκή ακαμψία, Μυϊκός σπασμός, Μυϊκή καταπόνηση, Μυϊκή καταπόνηση, Μυϊκή αδυναμία. ιθ. Η Εγκεφαλοπάθεια περιλαμβάνει Εγκεφαλοπάθεια, Αρροφία, Άμνησια, Αφασία, Αρρωτία, Απρωσία, Νοητική διαταραχή, Συγκλιτική κατάσταση, Επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, Διαταραχή στην προσοχή, Διαταραχή, Δυσγραφία, Δυσκολία υπερωπία, σύνδρομο νευρολογικής ανεπάρκειας σχετιζόμενο με δραστική ανοσοκαταστολή, λήθαργος, Ανευρεγκεφαλοπάθεια, απόλυτη Συνείδησης, επηρεασμένο Μνήμη, μεταβολές της Νοητικής κατάστασης, Νευρογενετικότητα, Υπνηλία, διαταραχή Λαλού, Αλβ-βηργο. κ. Η Κεφαλαλγία περιλαμβάνει Κεφαλαλγία, Δυσφορία κεφαλής. κα. Ο Τρόπος περιλαμβάνει Τρόμο, παραιοίαινα Κεφαλή. κβ. Η Ζάλη περιλαμβάνει Ζάλη, Προσυγκοπή, Συγκοπή, Ίλιγγος. κγ. Η περιφερική Νευροπάθεια περιλαμβάνει περιφερική Νευροπάθεια, Αλλοδινία, Ακνευική ριζοπάθεια, Υπεραισθησία, Υποαισθησία, Παραίσθησια, Παροσμία, Περιφερική κνικτική Νευροπάθεια, Περιφερική αισθητική Νευροπάθεια. κδ. Η Ατζία περιλαμβάνει Ατζία, Διαταραχές της Ισορροπίας, Διαταραχές της Βόθισης, Αιθουσία αιταριακή. κε. Το Παράληρημα περιλαμβάνει Παράληρημα, Διέγερση, Παράληρημα, Αίτια, Αποπροσανατολισμό, Ψευδοβήχας, Άνοχησια. κστ. Η Συναίσθηματική διαταραχή περιλαμβάνει Παραρμητική συμπεριφορά, Μανία, μεταβολή της Διάθεσης, κρίση πανικού. κζ. Η Νεφρική δυσλειτουργία περιλαμβάνει Οξεία νεφρική βλάβη, αυξημένα κρεατινίνη Αίματος, Νεφρική ανεπάρκεια. κη. Ο Βήχας περιλαμβάνει Βήχα, παραγωγικός βήχα, σύνδρομο Βήχα των Ανώτερων αεραγωγών. κθ. Η Δυσπνοια περιλαμβάνει Δυσπνοια, Δυσπνοια κόπωσης. χ. Η Υποξεία περιλαμβάνει Υποξεία, μειωμένο κορεσμό Οξυγόνου. λα. Η Ρινική φλεγμονή περιλαμβάνει Αλλεργική Ρινίτιδα, Ρινόρροια. λβ. Η Συναίσθηματική ανεπάρκεια περιλαμβάνει Αναντιστοιχική ανεπάρκεια, Οξεία Αναντιστοιχική ανεπάρκεια. λγ. Το Εξάνθημα περιλαμβάνει Εξάνθημα, Πομφολυγοειδές δερματίτιδα, Ερύθημα, Κιτσίμο, Ερυθηματώδες Εξάνθημα, κηλιδώδες Εξάνθημα, κηλιδωδοπατιώδες Εξάνθημα, φυκτιανώδες Εξάνθημα, *Σύνδρομο Stevens Johnson*, *Κνίδωση*. λδ. Η Υπόταση περιλαμβάνει Υπόταση, Σύνδρομο Διαφυρής Τροχιδωδίων, διαστολική Υπόταση, Υποαμάτωση, Ορθοστατική Υπόταση. λε. Η Θρόμβωση περιλαμβάνει Θρόμβωση, εν το βάθει Θρόμβωση, Απόφραξη αοσκείας, Εμβολή, Θρόμβωση σφαγιτίδας, Περιφερική εμβολή, Περιφερική ισχαιμία, Πνευμονική εμβολή, Θρόμβωση Σπληνικής φλέβας, Θρόμβωση υποκλειδιάς φλέβας, Θρόμβωση σε σκευή, Αγγειακή απόφραξη. Περιοχή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών από τις μελέτες ZUMA-1 και ZUMA-5. Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκίνων : CRS εκδηλώθηκε στο 93% των ασθενών στη μελέτη ZUMA-1 και στο 77% των ασθενών στη μελέτη ZUMA-5. Το έντονο της εκάτο (11%) των ασθενών στη μελέτη ZUMA-1 και το 6% των ασθενών στη μελέτη ZUMA-5 εμφάνισε CRS Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού [Βαριά μορφή, απειλητικό για τη ζωή και θανατηφόρο] CRS. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση CRS ήταν 2 ημέρες [εύρος: 1 έως 12 ημέρες] για τους ασθενείς στη μελέτη ZUMA-1 και 4 ημέρες [εύρος: 1 έως 11 ημέρες] για τους ασθενείς στη μελέτη ZUMA-5, και ο διάμεσος διάστημα ήταν 7,5 ημέρες [εύρος: 2 έως 29 ημέρες, με την εξαίρεση μιας έκτροπης παρατήρησης 58 ημερών] για τους ασθενείς στη μελέτη ZUMA-1 και 6 ημέρες [εύρος: 1 έως 27 ημέρες] για τους ασθενείς στη μελέτη ZUMA-5. Το εντόνισμα οκτώ τοις εκατό (98%) των ασθενών στη μελέτη ZUMA-1 και το 99% των ασθενών στη μελέτη ZUMA-5 οφάνθησε από το CRS. Τα πιο συχνά σημεία ή συμπτώματα που σχετίζονται με το CRS περιλαμβάνουν πυρετός (90%), υπέρταση (42%), ρίγη (23%), ταχυκαρδία (17%) και φλεβοκομβική ταχυκαρδία (17%). Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να σχετίζονται με το CRS περιλαμβάνουν πυρετός (15%), υπέρταση (3%), υποσάση (1%), οξεία νεφρική βλάβη (1%), κοιλική μαρμαρυγή (1%), κολλοειδό πνευμονίτιδα (1%) και μειωμένο κλάσμα εξάθλιξης (1%). Για κατευθυντήριες οδηγίες παρακολούθησης και διαχείρισης, βλ. παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ1 Νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες: Νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες εκδηλώθηκαν στο 66% των ασθενών στη μελέτη ZUMA-1 και στο 57% των ασθενών στη μελέτη ZUMA-5. Το τρίτο ένα της εκάτο (31%) των ασθενών στη μελέτη ZUMA-1 και το 16% των ασθενών στη μελέτη ZUMA-5 εμφάνισε νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού [Βαριά μορφή ή απειλητικές για τη ζωή]. Νευρολογικές τοξικοότητες εμφανίστηκαν εντός των πρώτων 7 ημερών από την έναρξη για 93% των ασθενών στη μελέτη ZUMA-1 και 65% των ασθενών στη μελέτη ZUMA-5. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 5 ημέρες [εύρος: 1 έως 17 ημέρες]. Η διάμεσος διάστημα ήταν 13 ημέρες στη μελέτη ZUMA-1 και 14 ημέρες στη μελέτη ZUMA-5, με την αποκατάσταση να επιτυγχάνεται εντός 3 εβδομάδων για το 61% και το 60% των ασθενών, αντίστοιχα, μετά την έναρξη. Τα πιο συχνά σημεία ή συμπτώματα που σχετίζονται με τις νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν τρόμο (30%), εγκεφαλοπάθεια (28%), συγκλιτική κατάσταση (25%), άρασια (15%) και υπνηλία (12%). Έχουν αναφερθεί σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Yescarta σοβαρές νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων εγκεφαλοπαθειών (12%), συγκλιτικής κατάστασης (5%), άρασιας (3%), διέγερσης (2%), υπνηλίας (2%) και παραλήρηματος (1%). Άλλες νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί λιγότερο συχνά σε κλινικές μελέτες και περιλαμβάνουν δυσφορία (5%), μυελίτιδα (0,2%) και τετραπληγία (0,2%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία περιλαμβάνουν επιληπτική κατάσταση [status epilepticus] (0,4%), οίδημα του νωτιαίου μυελού και ICANS, τα οποία αναφέρθηκαν επί εδάφους νευρολογικής τοξικότητας. Για κατευθυντήριες οδηγίες παρακολούθησης και διαχείρισης, βλ. παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ1 Εμμήρημη ουδερότητα και λοιμώξεις: Εμμήρημη ουδερότητα παρατηρήθηκε στο 16% των ασθενών μετά από έναρξη Yescarta. Λοιμώξεις παρατηρήθηκαν στο 50% των ασθενών. Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού λοιμώξεις (Βαριά μορφή, απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες) παρατηρήθηκαν στο 22% των ασθενών. Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού λοιμώξεις από ακαθάρτο πόθονο, βακτηριακές λοιμώξεις και ιογενείς λοιμώξεις παρατηρήθηκαν στο 15%, στο 7% και στο 5% των ασθενών αντίστοιχα. Η πιο συχνή εστία λοιμώξεων ήταν η αναγεννητική οδός. Για κατευθυντήριες οδηγίες παρακολούθησης και διαχείρισης, βλ. παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ1. Παρατηρούμενες κυτταροκίνες: Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού ουδερότητα, ανομία και θρομβοπενία παρατηρήθηκαν στο 60%, 32% και στο 29% των ασθενών, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκε Ιατροπνευμονία έως την Ημέρα 30 ή και με έσορη στην Ημέρα 30 ή μετά από αυτήν) Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού ουδερότητα, θρομβοπενία και ανομία παρατηρήθηκαν στο 26%, στο 16% και στο 8% των ασθενών, αντίστοιχα. Στη μελέτη ZUMA-1, η Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού ουδερότητα, η θρομβοπενία και η ανομία που παρατηρήθηκαν μετά από την Ημέρα 93 σημειώθηκαν στο 11%, 7% και 3% των ασθενών, αντίστοιχα. Για κατευθυντήριες οδηγίες διαχείρισης, βλ. παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ1 Υπογαμμασφαιρίαινα: Υπογαμμασφαιρίαινα αναφέρθηκαν στο 16% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το Yescarta. Συνολικά, 36 (33%) από τα 108 άτομα στη μελέτη ZUMA-1 έλαβαν ενδοφλέβια θεραπεία με ανοσοσφαιρίνη στο χρονικό σημείο της ανάλυσης παρακολούθησης 24 μηνών. Για κατευθυντήριες οδηγίες διαχείρισης, βλ. παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ1. Ανοσογονικότητα: Η ανοσογονικότητα του Yescarta έχει αξιολογηθεί με τη χρήση ενζυμικής δοκιμασίας ανοσοπροφάρασης (ELISA) για την ανίχνευση δεσμωτικών αντιωασιμών έναντι του FMC63, του αντιωασιμίου από το οποίο προέρχεται το αντι CD19 CAR. Τρεις από τους 106 ασθενείς στο προκαταρκτικό στάδιο της μελέτης ZUMA-1 ήταν θετικοί μέσω ελέγχου ELISA εναντίον των αντιωασιμίων αντι-FMC63 πριν από τη θεραπεία με το Yescarta. Στη μελέτη ZUMA-5, 13 από τους 116 ασθενείς στο προκαταρκτικό στάδιο ήταν θετικοί για αντιωασιμίου στον έλεγχο ELISA πριν από τη θεραπεία με το Yescarta, και 2 άτομα που είχαν αρνητικά αποτελέσματα πριν από τη θεραπεία εμφάνισαν θετικά αποτελέσματα μετά τη θεραπεία. Τα αποτελέσματα ενός επιβεβαιωτικού κυτταρολογικού προορισμού κατέδειξαν ότι όλοι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Yescarta και είχαν θετικό αποτέλεσμα ELISA ήταν αρνητικοί για αντιωασιμίου μέσω του επιβεβαιωτικού προορισμού πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία. Δεν υπήρξε ευδιάκριτο επίσημο αυτών των αντισωμάτων στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια. Ειδικός πληθυσμός: Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με το Yescarta σε ασθενείς ηλικίας > 75 ετών. Γενικά, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα ήταν παρόμοιες μεταξύ των ασθενών ηλικίας > 65 ετών και των ασθενών ηλικίας < 65 ετών που έλαβαν θεραπεία με το Yescarta. Οι εκδόσεις ήταν συνεπείς μεταξύ των ασθενών με ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 και 1 και με το φύλο. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άθεας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: **Ελλάδα**: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ.: +30 21 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστοσελίδα: <http://www.eof.gr> **Κύπρος**: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ.: +357 22408607, Φαξ: +357 22408649, Ιστοσελίδα: www.moh.gov.cy/rhs **Υπερδουβλίαινα**: Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τα σημεία της υπερδουβλίαινας του Yescarta. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**: Kite Pharma EU B.V., Tufsteun 1, 2132 NT Hoofddorp, Ολλανδία. **ΑΡΙΘΜΟΣ/ΙΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**: EU/1/18/1299/001 **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΜΟΝΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**: Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Αυγούστου 2018. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΒΕΡΘΙΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**: 08/2022. Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>. Για το πλήρες κείμενο της Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος παρακαλούμε απευθυνθείτε στον τοπικό εκπρόσωπο του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"



Παρακαλείσθε να αναφέρετε κάθε εικοζήμερη/πιθανολογούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια απευθείας στον ΕΟΦ, σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.



Υπεύθυν ως εκπρόσωπος του ΚΑΚ για τη συλλογή ΑΕ: Gilead Sciences Ελλάς Μ. ΕΠΕ, Εθνάρχου Μακαρίου & Μωραϊτίνης 4, Παλιό Φάληρο 175 64, Τηλ.: 210 89 30 100