



Tärkeää turvallisuustietoa terveydenhuollon ammattilaisille sytokiinien vapautumisoireyhtymän ja vakavien neurologisten haittavaikutusten riskin pienentämiseksi

▼ TÄHÄN LÄÄKEVALMISTEeseen KOHDISTUU LISÄSEURANTA.
TÄLLÄ TAVALLA VOIDAAN HAVAITA NOPEASTI TURVALLISUUTTA
KOSKEVAA UUTTA TIETOA.

SISÄLLYSLUETTELO

LUETTELO TAULUKOISTA.....	2
LUETTELO LYHENTEISTÄ JA TERMIEN MÄÄRITELMISTÄ.....	3
1. KÄYTTÖAIHE.....	4
2. KOULUTUSMATERIAALIN TARKOITUS.....	5
3. OPPAAN KÄYTTÖ.....	5
4. MITÄ YESCARTA ON.....	6
5. TÄRKEÄÄ TIETOA ENNEN YESCARTA-VALMISTEEN ANTAMISTA.....	6
6. SYTOKIINIEN VAPAUTUMISOIREYHTYMÄN HOITO-OHJEET.....	7
7. NEUROLOGISTEN HAITTAVAIKUTUSTEN HOITO-OHJEET.....	10
8. YESCARTA-INFUUSION JÄLKEINEN SEURANTA.....	13
9. POTILASNEUVONTA.....	14
10. HAITTAVAIKUTUKSISTA ILMOITTAMINEN.....	14

LUETTELO TAULUKOISTA

TAULUKKO 1. Sytokiinien vapautumisoireyhtymään liittyvät oireet ja löydökset.....	7
TAULUKKO 2. Sytokiinien vapautumisoireyhtymän vaikeusasteen määrittäminen (neurologisia haittavaikutuksia lukuun ottamatta).....	8
TAULUKKO 3. Sytokiinien vapautumisoireyhtymän vaikeusasteluokat ja hoito.....	9
TAULUKKO 4. Neurologisiin haittavaikutuksiin liittyvät oireet ja löydökset.....	10
TAULUKKO 5. Neurologisten haittavaikutusten vaikeusasteen määrittäminen ja hoito.....	11

LUETTELO LYHENTEISTÄ JA TERMIEN MÄÄRITELMISTÄ

ASCT	Autologinen kantasolusiirto
CAR	Kimeerinen antigeenireseptori
CD	CD-luokitus (solujen pintatunnistusjärjestelmä, <i>Cluster of Differentiation</i>)
CI	Luottamusväli
CNS	Keskushermosto
CR	Täydellinen hoitovaste
CRS	Sytokiinien vapautumisoireyhtymä
CVVHD	Jatkuva venovenosoinen hemodialyysi
DLBCL	Diffuusi suurisoluinainen B-solulymfooma
EC	Euroopan komissio
EEG	Elektroenkefalografia
HCP	Terveystieteiden ammattilainen
HLH/MAS	Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi / makrofagiaktivaatio-oireyhtymä
MRI/MK	Magneettikuvaus
PAC	Potilaskortti
PIL	Pakkausseloste
RMP	Riskienhallintasuunnitelma
SmPC	Valmisteyhteenvedo

I. KÄYTTÖAIHE

Yescarta on tarkoitettu aikuisille potilaille uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) ja primaarisen välikarsinan suurisoluisen B-solulymfooman (PMBCL) hoitoon kahden tai useamman systeemistä hoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen.

Euroopan komissio on myöntänyt myyntiluvan Yescarta-valmisteelle (aksikabtageenisiloleuseeli) ja sitä koskevalle riskienhallintasuunnitelmalle. Tällä varmistetaan, että hyödyt ovat riskejä suuremmat. Yescarta-hoito voi aiheuttaa vaikeita, hengenvaarallisia ja kuolemaan johtavia reaktioita, kuten sytokiinien vapautumisoireyhtymän ja vakavia neurologisia haittavaikutuksia.

Yescarta-valmistetta toimitetaan vain asianmukaisiin sairaaloihin ja niiden yhteydessä oleviin hoitokeskuksiin ja vain, jos potilaan hoitoon osallistuvat terveydenhuollon ammattilaiset ovat suorittaneet koulutuksen terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettulla materiaalilla ja hoitopaikassa on välittömästi käytettävissä tosilitsumabia.

Yescarta (aksikabtageenisiloleuseeli) -hoitoon liittyvien turvallisuusriskien pienentämiseksi klinisen hoitoyksikön täytyy olla erityisesti kvalifioitu ennen Yescarta-valmisteen tilaamista.

2. KOULUTUSMATERIAALIN TARKOITUS

Oppaan tarkoituksena on kertoa, kuinka ilmoitetaan Yescarta-hoitoon liittyvistä vakavista haittavaikutuksista: sytokiinien vapautumisoireyhtymästä (*cytokine release syndrome, CRS*) ja vakavista neurologisista haittavaikutuksista. Oppaassa on myös ohjeet sytokiinien vapautumisoireyhtymän ja neurologisten haittavaikutusten tarkkailua varten. Koulutusmateriaalissa keskitytään sytokiinien vapautumisoireyhtymään ja vakaviin neurologisiin haittavaikutuksiin liittyvien oireiden hoitoon. Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista. Terveysthuollon ammattilaisten täytyy antaa kaikille potilaille tai heidän hoitajilleen potilaskortti, jossa kerrotaan sytokiinien vapautumisoireyhtymän ja vakavien neurologisten haittavaikutusten oireista ja siitä, että oireista on ilmoitettava hoitavalle lääkäriä välittömästi. Hoitavan terveysthuollon ammattilaisen on myös neuvottava potilasta pitämään potilaskortti aina mukanaan ja näyttämään se kaikille häntä mahdollisesti hoitaville terveysthuollon ammattilaisille.

Tutustu Yescarta-valmisteen valmisteyhteenvetoon ja pakkauselosteeseen, joissa nämä ja muut riskit on kuvattu tarkemmin. Ennen valmisteen määräämistä lue myös tämä terveysthuollon ammattilaisille tarkoitettu koulutusmateriaali. Se auttaa sinua ymmärtämään, miten Yescarta-valmistetta käytetään, ja

- tunnistamaan ja ymmärtämään vakavat haittavaikutukset: sytokiinien vapautumisoireyhtymän ja vakavat neurologiset haittavaikutukset
- hoitamaan haittavaikutuksia asianmukaisesti
- hyödyntämään potilaskorttia potilaiden kanssa
- varmistamaan, että haittavaikutuksista ilmoitetaan riittävällä ja asianmukaisella tavalla.

Kite, joka on Gilead-konserniin kuuluva yritys (jäljempänä Kite), on laatinut tämän oppaan terveysthuollon ammattilaisille, jotka osallistuvat Yescarta-valmistetta saavien potilaiden hoitoon. Lisäkappaleita potilaiden koulutusmateriaalista saa Kite-yrityksen lääketietopalvelusta osoitteesta nordics.medinfo@gilead.com. Katso lisätietoja myös Yescarta-valmisteen valmisteyhteenvedosta.

Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä Yescarta-valmisteeseen liittyvistä haittavaikutuksista Gileadille sähköpostitse Nordics.SafetyMailbox@gilead.com tai puhelimitse +46 (0)8 505 718 49 ja/tai Fimeaan: www.fimea.fi, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA.

3. OPPAAN KÄYTTÖ

Tämä opas auttaa sinua

- tunnistamaan potilaat, joilla on sytokiinien vapautumisoireyhtymä tai vakavia neurologisia haittavaikutuksia
- ymmärtämään, miksi on tärkeää sulkea pois ilmoitettujen oireiden muut mahdolliset aiheuttajat
- määrittämään sytokiinien vapautumisoireyhtymän tai vakavien neurologisten haittavaikutusten vaikeusasteen
- sytokiinien vapautumisoireyhtymän tai vakavien neurologisten haittavaikutusten hoidossa vaikeusasteen mukaan tässä oppaassa kuvatulla tavalla.

4. MITÄ YESCARTA ON

Yescarta, geneettisesti muunneltuja autologisia T-soluja sisältävä immuunihoitovalmiste, sitoutuu CD19-antigeeniä ilmentäviin syöpäsoluihin ja normaaleihin B-soluihin. Kun CD19-CAR-T-solut tarttuvat CD19-antigeeniä ilmentäviin kohdesoluihin, CD28- ja CD3-zeeta-kostimulaattoridomeenit aktivoivat alavirran puoleiset signaalikaskadit, jotka saavat T-solut aktivoitumaan, proliferoitumaan, erilaistumaan efektorisoluiksi ja erittämään tulehdussytokiineja ja kemokiineja. Tämä tapahtumasarja johtaa CD19-antigeeniä ilmentävien kohdesolujen apoptoosiin ja nekroosiin. Yescarta on tarkoitettu aikuisille potilaille uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) ja primaarisen välikarsinan suurisoluisen B-solulymfooman (PMBCL) hoitoon kahden tai useamman systeemistä hoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen.

5. TÄRKEÄÄ TIETOA ENNEN YESCARTA-VALMISTEEN ANTAMISTA

- Yescarta-hoitoon liittyvien turvallisuusriskien pienentämiseksi kliinisen hoitoyksikön täytyy olla erityisesti kvalifioitu ennen Yescarta-valmisteen tilaamista.
- Yescarta täytyy antaa kvalifioidussa kliinisessä hoitoyksikössä. Kvalifioidun kliinisen hoitoyksikön täytyy varmistaa ennen Yescarta-infuusion antamista, että jokaiselle potilaalle on saatavilla ainakin 1 annos tosilitsumabia (interleukiini 6 -reseptorin estäjä) annettavaksi tarvittaessa sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon kahden tunnin sisällä Yescarta-infuusion antamisesta. Hoitokeskuksella on oltava käytettävissä lisäannos tosilitsumabia 8 tunnin kuluessa edellisen annoksen antamisesta.
- Tarkkaile potilasta infuusion jälkeen päivittäin ensimmäisten 10 vuorokauden ajan sytokiinien vapautumisoireyhtymän, neurologisten hättävien vaikutusten ja muiden toksisuuksien oireiden ja löydösten varalta. Lääkärin on harkittava sairaalahoitoa infuusion jälkeisten 10 vuorokauden ajaksi tai sytokiinien vapautumisoireyhtymän ja/tai neurologisten hättävien vaikutusten ensimmäisten oireiden tai löydösten ilmaantuessa. Infuusion jälkeisten 10 vuorokauden jälkeen potilasta on tarkkailtava lääkärin harkinnan mukaan.
- On erittäin suositeltavaa, että terveydenhuollon ammattilainen hoitoyksiköstä, jossa infuusio annettiin, soittaa potilaalle kerran viikossa arvioidakseen potilaan vointia ensimmäisen viikon päivittäisen seurannan jälkeen.
- Neuvo potilasta pysyttelemään kvalifioidun kliinisen hoitoyksikön läheisyydessä, enintään 2 tunnin matkan päässä, vähintään 4 viikon ajan infuusion jälkeen.
- The European Society for Blood and Marrow Transplantation ylläpitää seurantarekisteriä Yescarta-valmistetta saaneista potilaista. Lisätietoja osoitteesta registryhelpdesk@ebmt.org.

Yescarta-hoitoon liittyvien riskien vuoksi infuusiota on lykättävä, jos potilaalla on jokin seuraavista tiloista:

- korjautumattomat vakavat hättävien vaikutukset (etenkin keuhkoihin tai sydämeen liittyvät reaktiot tai matala verenpaine), mukaan lukien aiemmista solunsalpaajahoidoista johtuvat
- aktiivinen hallitsematon infektio tai tulehdussairaus
- aktiivinen käänneishyljintä (GVHD).

Yescarta-valmistetta ei pidä antaa potilaalle ennen kuin nämä tilat ovat parantuneet.

6. SYTOKIINIEN VAPAUTUMISOIREYHTYMÄN HOITO-OHJEET

Taulukko 1. Sytokiiniin vapautumisoireyhtymään liittyvät oireet ja löydökset

SYTOKIINIEN VAPAUTUMISOIREYHTYMÄ	
Sytokiiniin vapautumisoireyhtymä voi vaikuttaa mihin tahansa elimeen. Yleisiä oireita ja löydöksiä ovat:	
Kuume	Vilunväristykset
Väsytys	Munuaisten vajaatoiminta
Sydämen vajaatoiminta	Päänsärky
Takykardia	Huonovointisuus
Rytmihäiriöt	Transaminaasipitoisuuksien suureneminen
Dyspnea	Pahoinvointi
Hypoksia	Ripuli
Hiussuonivuoto-oireyhtymä	Hypotensio

Sytokiiniin vapautumisoireyhtymää ilmeni 93 %:lla potilaista. 11 %:lla potilaista oli vähintään vaikeusasteen 3 (vaikea, hengenvaarallinen tai kuolemaan johtanut) sytokiiniin vapautumisoireyhtymä. Mediaaniaika sen ilmaantumiseen oli 2 vuorokautta (vaihteluväli: 1–12 vuorokautta), ja sen mediaanikesto (aika sen häviämiseen) oli 7 vuorokautta (vaihteluväli: 2–29 vuorokautta). 98 % potilaista toipui sytokiiniin vapautumisoireyhtymästä.

Yleisimpiä sytokiiniin vapautumisoireyhtymään liittyviä oireita tai löydöksiä olivat kuume (83 %), hypotensio (44 %), takykardia (24 %), hypoksia (23 %) ja vilunväristykset (20 %). Vakavia haittavaikutuksia, jotka saattoivat liittyä sytokiiniin vapautumisoireyhtymään, olivat akuutti munuaisvaurio, eteisvärinä, kammiotakykardia, sydämenpysähdys, sydämen vajaatoiminta, hiussuonivuoto-oireyhtymä, hypotensio, hypoksia ja hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi / makrofagiaktivaatio-oireyhtymä (HLS/MAS).

Tarkkaile potilasta infuusion jälkeen päivittäin ensimmäisen 10 vuorokauden ajan sytokiiniin vapautumisoireyhtymän, neurologisten haittavaikutusten ja muiden toksisuuksien oireiden ja löydösten varalta. Lääkärin on harkittava sairaalahoitoa infuusion jälkeisten 10 vuorokauden ajaksi tai sytokiiniin vapautumisoireyhtymän ja/tai neurologisten haittavaikutusten ensimmäisten oireiden tai löydösten ilmaantuessa. Infuusion jälkeisten 10 vuorokauden jälkeen potilasta on tarkkailtava lääkärin harkinnan mukaan. Potilasta on neuvottava pysyttelemään kvalifioituneen kliinisen sertifioituneen hyväksytyyn hoitoyksikön läheisyydessä, enintään 2 tunnin matkan päässä, vähintään 4 viikon ajan infuusion jälkeen.

Yescarta-valmistetta ei pidä antaa potilaalle, jolla on aktiivinen infektio tai tulehdussairaus, ennen kuin tämä sairaus on parantunut. Sytokiiniin vapautumisoireyhtymän diagnoosi edellyttää systeemisen tulehdusreaktion vaihtoehtoisten aiheuttajien, kuten infektioiden, poissulkemista. Kuumeisen neutropeenian tapauksessa on tehtävä arviointi infektion osalta ja potilasta on hoidettava laajakirjoisilla antibiooteilla, nesteillä ja muulla tukihoidolla tilan edellyttämällä tavalla.

Sytokiiniin vapautumisoireyhtymään tiedetään liittyvän pääte-elinten (kuten maksan, munuaisten, sydämen ja keuhkojen) toimintahäiriöitä. Lisäksi sytokiiniin vapautumisoireyhtymän yhteydessä voi esiintyä eri elimiin liittyvien perussairauksien pahenemista. Potilasta, jolla on lääketieteellisesti merkittävä sydämen toimintahäiriö, on hoidettava tehohoitostandardien ja -toimenpiteiden mukaisesti. Mm. sydämen kaikukuvausta on harkittava. Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi / makrofagiaktivaatio-oireyhtymä (HLH/MAS) ilmenee oireina, jotka muistuttavat sytokiiniin vapautumisoireyhtymää. Hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin / makrofagiaktivaatio-oireyhtymän (HLH/MAS) tutkimista on harkittava potilailla, joilla on vaikea tai hoitoihin reagoimaton sytokiiniin vapautumisoireyhtymä.

Potilasta, jolla ilmenee vähintään vaikeusasteen 2 sytokiinien vapautumisoireyhtymä (esim. hypotensiota, joka ei reagoi nestehoitoon tai hypoksia, joka edellyttää lisähapen antoa), on tarkkailtava jatkuvalla sydäntelemetrialla ja pulssioksimetrialla. Jos potilaalla ilmenee vaikea-asteinen sytokiinien vapautumisoireyhtymä, on harkittava sydämen kaikukuvausta sydämen toiminnan arvioimiseksi. Vaikea-asteisen tai hengenvaarallisen sytokiinien vapautumisoireyhtymän tapauksessa on harkittava tukihoidon tehohoitoyksikössä.

Yescarta monistuu ja säilyy elimistössä tosilitsumabin ja kortikosteroidien annon jälkeen. Tuumorinekroositekijän (TNF) antagonisteja ei suositella Yescarta-valmisteeseen liittyvän sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoidossa.

Hoitoalgoritmit on kehitetty lievittämään joitakin sytokiinien vapautumisoireyhtymän oireita, joita ilmenee Yescarta-valmistetta saaneilla potilailla (ks. lisätietoja taulukosta 3).

Taulukossa 2 kuvataan sytokiinien vapautumisoireyhtymän vaikeusasteen määrittäminen Leen kriteerien mukaan*:

Taulukko 2. Sytokiinien vapautumisoireyhtymän vaikeusasteen määrittäminen (neurologisia häirtävaikutuksia lukuun ottamatta)

Leen mukainen vaikeusaste	Oireet
Aste 1	Oireet edellyttävät vain oireenmukaista hoitoa (esim. kuume, pahoinvointi, uupumus, päänsärky, lihassärky, huonovointisuus).
Aste 2	Oireet edellyttävät kohtalaista interventiota ja siihen saadaan vaste. Hapentarve alle 40 % (FiO ₂) tai hypotensio, joka reagoi nestehoitoon tai hoitoon yhdellä pieniannoksisella vasopressorilla, tai vaikeusasteen 2 elintoksisuus
Aste 3	Oireet edellyttävät aggressiivista interventiota ja siihen saadaan vaste. Hapentarve vähintään 40 % (FiO ₂) tai hypotensio, joka edellyttää hoitoa suuriannoksisella vasopressorilla tai useilla vasopressoreilla, tai vaikeusasteen 3 elintoksisuus tai vaikeusasteen 4 transaminaasipitoisuuksien suureneminen.
Aste 4	Hengenvaaralliset oireet Edellyttää hengityslaitteen käyttöä tai jatkuvaa venovenoosista hemodialyysiä tai vaikeusasteen 4 elintoksisuus (transaminaasipitoisuuksien suurenemista lukuun ottamatta)

*Lee D, Gardner R, Porter D, ym. How I treat: current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014;124(2):188-195.

Taulukko 3. Sytokiinien vapautumisoireyhtymän vaikeusasteluokat ja hoito

Sytokiinien vapautumisoireyhtymän vaikeusaste ^a	Tukihoito	Tosilitsumabi	Kortikosteroidit	Seuranta
Aste 1 <ul style="list-style-type: none"> Oireet edellyttävät vain oireenmukaista hoitoa (esim. kuume, pahoinvointi, uupumus, päänsärky, lihassärky, huonovointisuus). 	<ul style="list-style-type: none"> Tukihoito hoitolaitoksen tavanomaisten ohjeiden mukaisesti Tarkkaile neurologista statusta huolellisesti 	Ei oleellinen	Ei oleellinen	<u>Ei paranemista 24 tunnin jälkeen:</u> <ul style="list-style-type: none"> Tosilitsumabi 8 mg/kg laskimoon 1 tunnin kuluessa (annos enintään 800 mg)
Aste 2 <ul style="list-style-type: none"> Oireet edellyttävät kohdalaista interventiota ja siihen saadaan vaste. Hapentarve alle 40 % (FiO₂) tai hypotensio, joka reagoi nestehoitoon tai hoitoon yhdellä pienianoksisella vasopressorilla, tai vaikeusasteen 2 elintoksisuus 	<ul style="list-style-type: none"> Jatkuva sydäntelemetria ja pulssioksimetria tarpeen mukaan Hypotension hoito i.v.-nesteboluksella, 0,5–1,0 l isotonisia nesteitä Hypotension tukihoito vasopressorilla, jos laskimonsisäiseen nestehoitoon ei saada vastetta Lisähappi tarpeen mukaan 	<ul style="list-style-type: none"> Tosilitsumabi 8 mg/kg laskimoon 1 tunnin kuluessa (annos enintään 800 mg) Toista tosilitsumabin anto 8 tunnin välein tarvittaessa, jos laskimonsisäiseen nestehoitoon tai lisähapen lisäämiseen ei saada vastetta. Enintään 3 annosta 24 tunnin aikana. Yhteensä enintään 4 annosta, ellei sytokiinien vapautumisoireyhtymän merkeissä ja oireissa tapahdu kliinistä paranemista, tai jos toisella tai sitä seuraavilla tosilitsumabiannoksilla ei saavuteta hoitovastetta, harkitse vaihtoehtoisia toimenpiteitä sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon. 	<ul style="list-style-type: none"> Ellei paranemista ilmene 24 tunnin kuluessa tosilitsumabin antamisen aloittamisesta, hoida vaikeusasteen 3 mukaisesti 	<u>Paranemista tapahtuu</u> <ul style="list-style-type: none"> Hoida kuten edellä. Jos kortikosteroidihoito on aloitettu: jatka kortikosteroidihoitoa, kunnes tapahtuman vaikeusaste on enintään 1, ja vähennä sen jälkeen lääkitystä asteittain 3 vuorokauden kuluessa. <u>Ei paranemista</u> <ul style="list-style-type: none"> Hoida vaikeusasteen 3 mukaisesti (alla).
Aste 3 <ul style="list-style-type: none"> Oireet edellyttävät aggressiivista interventiota ja siihen saadaan vaste. Hapentarve vähintään 40 % (FiO₂) tai hypotensio, joka edellyttää hoitoa suuriannoksisella vasopressorilla tai useilla vasopressoreilla, tai vaikeusasteen 3 elintoksisuus tai vaikeusasteen 4 transaminaasipitoisuuksien suureneminen. 	<ul style="list-style-type: none"> Hoito tarkkailu- tai tehohoitoyksikössä 	<ul style="list-style-type: none"> Asteen 2 mukaisesti 	<ul style="list-style-type: none"> Metyyliprednisoloni 1 mg/kg laskimoon kaksi kertaa vuorokaudessa tai vastaava annos deksametasonia (esim. 10 mg laskimoon 6 tunnin välein) 	<u>Paranemista tapahtuu</u> <ul style="list-style-type: none"> Hoida kuten edellä. Jatka kortikosteroidihoitoa, kunnes tapahtuman vaikeusaste on enintään 1, ja vähennä sen jälkeen lääkitystä asteittain 3 vuorokauden kuluessa. <u>Ei paranemista</u> <ul style="list-style-type: none"> Hoida vaikeusasteen 4 mukaisesti (alla).
Aste 4 <ul style="list-style-type: none"> Hengenvaaralliset oireet Edellyttää hengityslaitteen käyttöä tai jatkuvaa venove-noosista hemodialyysia (CVVHD) Vaikeusasteen 4 elintoksisuus (transaminaasipitoisuuksien suurenemista lukuun ottamatta) 	<ul style="list-style-type: none"> Asteen 3 mukaisesti Saattaa edellyttää hengityslaitteen käyttöä ja/tai munuaiskorvaushoitoa 	<ul style="list-style-type: none"> Asteen 2 mukaisesti 	<ul style="list-style-type: none"> Suuriannoksiset kortikosteroidit; metyyliiprednisoloni 1 000 mg/vrk laskimoon 3 vuorokauden ajan 	<u>Paranemista tapahtuu</u> <ul style="list-style-type: none"> Hoida kuten edellä. Jatka kortikosteroidihoitoa, kunnes tapahtuman vaikeusaste on enintään 1, ja vähennä sen jälkeen lääkitystä asteittain 3 vuorokauden kuluessa. <u>Ei paranemista</u> <ul style="list-style-type: none"> Harkitse vaihtoehtoisien immuunialpaajien lisäämistä hoitoon.

^aLee D, Gardner R, Porter D, ym. How I treat: current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood 2014;124(2):188-195

7. NEUROLOGISTEN HAITTAVAIKUTUSTEN HOITO-OHJEET

Taulukko 4. Neurologisiin haittavaikutuksiin liittyvät oireet ja löydökset

NEUROLOGISET HAITTAVAIKUTUKSET	
Yleisiä oireita ja löydöksiä ovat:	
Kouristuskohtaukset	Ataksia
Uneliaisuus	Muistin heikkeneminen
Päänsärky	Mielentilan muutokset
Sekavuus	Hallusinaatiot
Kiihtyneisyys	Alentunut tajunnan taso
Puhehäiriöt	Delirium
Vapina	Dysmetria
Enkefalopatia	

Tutkimuksessa ilmeni neurologisia haittavaikutuksia 67 %:lla potilaista. 32 %:lla potilaista todettiin vähintään vaikeusasteen 3 (vaikeita tai hengenvaarallisia) haittavaikutuksia. Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 5 vuorokautta (vaihteluväli: 1–17 vuorokautta). Haittavaikutuksen keston (aika haittavaikutuksen häviämiseen) mediaani oli 13 vuorokautta (vaihteluväli: 1–191 vuorokautta). Neljä potilasta kuoli muista syistä ennen neurologisten haittavaikutusten häviämistä. Useimmat potilaat toipuivat neurologisista haittavaikutuksista, lukuun ottamatta neljää potilasta, joilla oli kuollessaan neurologisia haittavaikutuksia, vaikka kuolemat aiheutuivat muista syistä.

Yleisimpiä neurologisiin haittavaikutuksiin liittyviä oireita ja löydöksiä olivat enkefalopatia (58 %), päänsärky (40 %), vapina (31 %), heitehuimaus (21 %), afasia (18 %) ja delirium (17 %). Yescarta-valmistetta saaneilla potilailla on raportoitu vakavia haittavaikutuksia, kuten enkefalopatiaa (22 %), afasiaa (4 %), deliriumia (4 %) ja kouristuskohtauksia (1 %). Vakavia ja kuolemaan johtaneita aivoedeematapauksia on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet Yescarta-valmistetta.

Muita neurologisia haittavaikutuksia on raportoitu harvemmin kliinisissä tutkimuksissa, ja niitä ovat olleet mm. dysfagia (5 %), myeliitti (0,2 %) ja neliraajahalvaus (0,2 %).

Selkäytimen turvotusta on raportoitu neurologisen toksisuuden yhteydessä myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

Yescarta-valmisteen käytöstä potilaille, joilla on keskushermoston lymfooma, on vain vähän kokemusta. Potilailla, joilla on ollut aiemmin keskushermostoon liittyviä häiriöitä, kuten kouristuskohtauksia tai serebrovaskulaarinen iskemia, saattaa olla kohonnut riski. Potilaita on tarkkailtava vähintään päivittäin 10 vuorokauden ajan kvalifioidussa terveydenhuollon yksikössä infuusion jälkeen neurologisten haittavaikutusten oireiden ja löydösten varalta. Infuusion jälkeisten 10 vuorokauden jälkeen potilasta on tarkkailtava lääkärin harkinnan mukaan.

Potilasta, jolla ilmenee vähintään vaikeusasteen 2 neurologisia haittavaikutuksia, on tarkkailtava jatkuvalla sydäntelemetrialla ja pulssioksimetrialla. Jos potilaalla ilmenee vaikea-asteisia tai hengenvaarallisia neurologisia haittavaikutuksia, annetaan tukihoidoa tehohoitoyksikössä. Hoitoalgoritmit on kehitetty lievittämään Yescarta-valmistetta saaneiden potilaiden neurologisia haittavaikutuksia (ks. lisätietoja taulukosta 5). Potilasta on neuvottava pysyttelemään kvalifioidun kliinisen hoitoyksikön läheisyydessä, enintään 2 tunnin matkan päässä, vähintään 4 viikon ajan infuusion jälkeen, jotta häntä voidaan tarkkailla neurologisten haittavaikutusten oireiden ja löydösten varalta. Potilasta on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos hänellä ilmenee neurologisten haittavaikutusten oireita tai löydöksiä.

Taulukko 5. Neurologisten haittavaikutusten vaikeusasteen määrittäminen ja hoito

Neurologinen haittavaikutus (arvioitu vaikeusaste, CTCAE-luokitus v. 4.03)	Tukihoito	Samanaikainen sytokiinin vapautumisoireyhtymä	Ei samanaikaista sytokiinin vapautumisoireyhtymää ^c	Seuranta
<p>Aste 1</p> <p>Esimerkkejä:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uneliaisuus – lievä tokkuraisuus tai uneliaisuus • Sekavuus – lievä ajan ja paikan tajun hämärtyminen • Enkefalopatia – rajoittaa lievästi päivittäisiä toimintoja (ADL) • Dysfasia – ei heikennä kommunikointikykyä 	<ul style="list-style-type: none"> • Tukihoito hoitolaitoksen tavanomaisten ohjeiden mukaisesti • Tarkkaile neurologista statusta huolellisesti • Harkitse profylaktista väsyttämätöntä epilepsialääkitystä, kuten levetirasetaamia 	<p>Ei oleellinen</p>	<p>Ei oleellinen</p>	<p><u>Ei paranemista</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jatka tukihoidoa.
<p>Aste 2</p> <p>Esimerkkejä:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uneliaisuus – kohtalainen, rajoittaa välineellisiä päivittäisiä toimintoja (IADL) • Sekavuus – kohtalainen ajan ja paikan tajun hämärtyminen • Enkefalopatia – rajoittaa välineellisiä päivittäisiä toimintoja (IADL) • Dysfasia – heikentää kohtalaisesti spontaania kommunikointikykyä • Kouristuskohtaukset 	<ul style="list-style-type: none"> • Jatkuva sydäntelemetria ja pulssioksimetria tarpeen mukaan • Tarkkaile neurologista statusta huolellisesti ja tee neurologisten tutkimusten sarja, joka sisältää silmän-pohjatutkimuksen ja Glasgow'n koomapisteiden määrittämisen. Harkitse neurologin konsulttoimista. • Teetä aivojen kuvantamistutkimus (esim. MK), EEG ja lannepisto (ja avauspaineen mittaus), jos vasta-aiheita ei ole • Harkitse profylaktista väsyttämätöntä epilepsialääkitystä 	<p><u>Samanaikainen sytokiinin vapautumisoireyhtymä</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tosilitsumabi 8 mg/kg laskimoon 1 tunnin kuluessa (annos enintään 800 mg) • Toista tosilitsumabin anto 8 tunnin välein tarvittaessa, jos laskimonsisäiseen nestehoitoon tai lisähapen lisäämiseen ei saada vastetta. Enintään 3 annosta 24 tunnin aikana. Yhteensä enintään 4 annosta, ellei sytokiinin vapautumisoireyhtymän merkeissä ja oireissa tapahdu kliinistä paranemista. Jos paranemista ei tapahdu 24 tunnin kuluessa tosilitsumabin antamisen aloittamisesta, anna deksametasonia 10 mg laskimoon 6 tunnin välein, ellei muita kortikosteroideja ole jo käytössä. Jatka deksametasonin käyttöä, kunnes tapahtuman vaikeusaste on enintään 1, ja vähennä sen jälkeen lääkitystä asteittain 3 vuorokauden kuluessa. 	<p><u>Ei samanaikaista sytokiinin vapautumisoireyhtymää</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Deksametasoni 10 mg laskimoon 6 tunnin välein. Jatka deksametasonin käyttöä, kunnes tapahtuman vaikeusaste on enintään 1, ja vähennä sen jälkeen lääkitystä asteittain 3 vuorokauden kuluessa. 	<p><u>Paranemista tapahtuu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hoida kuten edellä. • Jatka deksametasonihoidoa, kunnes tapahtuman vaikeusaste on enintään 1, ja vähennä sen jälkeen lääkitystä asteittain 3 vuorokauden kuluessa. <p><u>Ei paranemista</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hoida vaikeusasteen 3 mukaisesti (alla).

Taulukko 5. Neurologisten häiritsevien vaikutusten vaikeusasteen määrittäminen ja hoito

Neurologinen häiritsevä vaikutus (arvioitu vaikeusaste, CTCAE-luokitus v. 4.03)	Tukihoito	Samanaikainen sytokiinien vapautumisoireyhtymä	Ei samanaikaista sytokiinien vapautumisoireyhtymää ^c	Seuranta
<p>Aste 3</p> <p>Esimerkkejä:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uneliaisuus – turtuneisuus tai horros • Sekavuus – vaikea ajan ja paikan tajun hämärtyminen • Enkefalopatia – rajoittaa itsestään huolehtimiseen liittyviä päivittäisiä toimintoja (ADL) • Dysfasia – vaikeat puheen vastaanottamisen tai tuottamisen piirteet, jotka heikentävät kykyä lukea, kirjoittaa tai kommunikoida ymmärrettävästi 	<ul style="list-style-type: none"> • Asteen 2 mukaisesti • Hoito tarkkailu- tai tehohoitoyksikössä 	<ul style="list-style-type: none"> • Anna tosilitsumabia asteen 2 mukaisesti • Anna lisäksi ensimmäisen tosilitsumabiannoksen kanssa deksametasonia 10 mg laskimoon ja toista annostelu 6 tunnin välein. Jatka deksametasonin käyttöä, kunnes tapahtuman vaikeusaste on enintään 1, ja vähennä sen jälkeen lääkitystä asteittain 3 vuorokauden kuluessa. 	<ul style="list-style-type: none"> • Deksametasoni 10 mg laskimoon 6 tunnin välein. Jatka deksametasonin käyttöä, kunnes tapahtuman vaikeusaste on enintään 1, ja vähennä sen jälkeen lääkitystä asteittain 3 vuorokauden kuluessa. 	<p><u>Paranemista tapahtuu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hoida kuten edellä. • Jatka deksametasonihoitoa, kunnes tapahtuman vaikeusaste on enintään 1, ja vähennä sen jälkeen lääkitystä asteittain 3 vuorokauden kuluessa. <p><u>Ei paranemista</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hoida vaikeusasteen 4 mukaisesti (alla).
<p>Aste 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hengenvaaralliset seuraukset • Kiireellinen interventio on aiheellinen • Edellyttää hengityslaitteen käyttöä • Harkitse aivoedeeman mahdollisuutta 	<ul style="list-style-type: none"> • Asteen 3 mukaisesti • Hengityslaitteen käyttö saattaa olla välttämätöntä 	<ul style="list-style-type: none"> • Anna tosilitsumabia asteen 2 mukaisesti • Anna lisäksi metyyliprednisolonin 1 000 mg laskimoon vuorokaudessa ensimmäisen tosilitsumabiannoksen kanssa ja jatka metyyliprednisolonin annostelua 1 000 mg laskimoon vuorokaudessa vielä 2 vuorokauden ajan; jos tila paranee, hoida edellä kuvatun mukaisesti. 	<ul style="list-style-type: none"> • Suuriannoksiset kortikosteroidit: Anna metyyliprednisolonin^b 1 000 mg/vrk laskimoon 3 vuorokauden ajan; jos tila paranee, hoida edellä kuvatun mukaisesti. 	<p><u>Paranemista tapahtuu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hoida kuten edellä. • Jatka metyyliprednisolonihoitoa, kunnes tapahtuman vaikeusaste on enintään 1, ja vähennä sen jälkeen lääkitystä asteittain 3 vuorokauden kuluessa. <p><u>Ei paranemista</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Harkitse vaihtoehtoisia immuunialpaajia.

^a Tai vastaava metyyliprednisoloniannos (1 mg/kg).

^b Vastaava annos deksametasonia on 188 mg/vrk.

^c Ei samanaikaista sytokiinien vapautumisoireyhtymää: Tosilitsumabi ei indisoitu.

8. YESCARTA-INFUUSION JÄLKEINEN SEURANTA

Yescarta-infuusion jälkeistä seuranta koskevat suositukset:

- Potilasta on tarkkailtava infuusion jälkeen päivittäin vähintään ensimmäisten 10 vuorokauden ajan mahdollisen sytokiinien vapautumisoireyhtymän, neurologisten haittavaikutusten ja muiden toksisuuksien oireiden ja löydösten varalta.
- Lääkärin on harkittava sairaalahoitoa infuusion jälkeisten 10 vuorokauden ajaksi tai sytokiinien vapautumisoireyhtymän ja/tai neurologisten haittavaikutusten ensimmäisten oireiden tai löydösten ilmaantuessa.
- Potilaan on pysyteltävä kvalifioidun kliinisen hoitoyksikön läheisyydessä, (enintään 2 tunnin matkan päässä), jotta häntä voidaan tarkkailla sytokiinien vapautumisoireyhtymän ja neurologisten haittavaikutusten oireiden ja löydösten varalta.
- Potilasta hoitavan terveydenhuollon ammattilaisen on soitettava potilaalle kerran viikossa arvioidakseen, onko potilaalla sytokiinien vapautumisoireyhtymään tai neurologisiin haittavaikutuksiin viittaavia oireita tai löydöksiä.
- Jos potilaalla havaitaan sytokiinien vapautumisoireyhtymän tai neurologisten haittavaikutusten oireita tai löydöksiä, häntä neuvotaan hakeutumaan välittömästi kvalifioituun kliiniseen hoitoyksikköön (tai lähimpään sairaalaan, jos matkustamista ei pidetä turvallisena), jossa arvioidaan sairaalahoitoon ottamisen ja hoidon tarve, mukaan lukien tukihoidon sekä tosilitsumabi- ja/tai kortikosteroidihoidon tarve.

Seuraavassa muistilistassa on lueteltu joitakin oireita ja löydöksiä, jotka terveydenhuollon ammattilaisen on kysyttävä potilaalta viikoittaisen puhelun aikana. Muistilistaa ei ole tarkoitettu kattavaksi. Hoitava lääkäri päättää vastausten perusteella harkintansa mukaan potilaan kutsumisesta arviointiin.

YLEISTÄ	KYLLÄ	EI
Onko sinulla kuumetta?		
Onko sinulla vilunväristyksiä?		
Onko sinulla pahoinvointia tai oksentelua?		
Onko sinulla univaikeuksia?		
Onko sinulla vaikeuksia pysyä hereillä?		
Onko sinulla heikotusta tai huimausta?		
Onko sinulla päänsärkyä?		
Onko sinulla tasapaino- tai koordinaatio-ongelmia?		
Onko sinulla puhevaikeuksia tai onko puheesi epäselvää?		
Onko sinulla sekavuutta tai ajan ja paikan tajun hämärtymistä?		
Onko sinulla epätavallisia kehon liikkeitä?		
Onko sinulla huimausta seisomaan noustessa?		
Onko sinulla vaikeuksia ymmärtää numeroita tai laskea?		
Onko sinulla kirjoitusvaikeuksia?		
Oletko hengästynyt tai onko hengityksesi nopeaa?		
Onko sinulla hengitysvaikeuksia?		
Onko sinulla sydämentykytystä?		
Oletko väsyneempi kuin ennen YESCARTA-infuusiota?		

9. POTILASNEUVONTA

Kerro potilaalle sytokiinien vapautumisoireyhtymän ja neurologisten haittavaikutusten riskistä. Sytokiinien vapautumisoireyhtymän ja neurologisten haittavaikutusten varhaisella diagnoosilla ja asianmukaisella hoidolla on keskeinen merkitys hengenvaarallisten komplikaatioiden minimoimisessa. Muistuta potilasta, että hän ei saa itse hoitaa oireitaan. Kehota potilasta ottamaan yhteyttä terveydenhuoltoon ja/tai hakeutumaan välittömästi hoitoon, jos hän havaitsee jonkin sytokiinien vapautumisoireyhtymään ja/tai neurologisiin haittavaikutuksiin liittyvän oireen tai löydöksen. Tällaisia oireita ja löydöksiä ovat

- kuume (esim. lämpö yli 38 °C)
- hengitysvaikeudet
- vilunväristykset tai tärinä
- sekavuus
- alentunut tajunnantaso
- kouristuskohtaukset
- vapina
- huimaus tai heikotuksen tunne
- voimakas pahoinvointi, oksentelu tai ripuli
- nopea tai epäsäännöllinen sydämensyke
- voimakas uupumus tai heikotus.

Anna potilaalle tai potilaan hoitajalle Yescarta-valmisteen potilaskortti. Neuvo potilasta aina pitämään kortti mukanaan ja näyttämään se terveydenhuollon ammattilaisille, jotka osallistuvat potilaan hoitoon.

Neuvo potilasta pysyttelemään Yescarta-infusion jälkeen kvalifioidun kliinisen hoitoyksikön läheisyydessä (enintään 2 tunnin matkan päässä) vähintään 4 viikon ajan, jotta häntä voidaan tarkkailla sytokiinien vapautumisoireyhtymän tai neurologisten haittavaikutusten oireiden ja löydösten varalta.

10. HAITTAVAIKUTUKSISTA ILMOITTAMINEN

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Soluterapiarekisteriin rekisteröityjen tietojen lisäksi terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä Yescarta-valmisteeseen liittyvistä haittavaikutuksista myyntiluvan haltijalle Kite Pharma EU B.V.:lle tai Fimeaan.

Ota yhteyttä Kiteen/Gileadiin sähköpostitse Nordics.SafetyMailbox@gilead.com tai puhelimitse +46 (0)8 505 718 49 ja/tai Fimeaan: www-sivusto: www.fimea.fi, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA.





Yescarta, Yescarta-logo, KITE ja KITE-logo ovat Kite Pharma, Inc.:n tavaramerkkejä. GILEAD on Gilead Sciences, Inc.:n tavaramerkki.
© 2020 Kite Pharma, Inc. | Versio 3, hyväksytty 18.8.2020.