



**YESCARTA**<sup>®</sup>

(aksikabtageenisiloleuseeli) infuusioneste,  
dispersio



**TECARTUS**<sup>®</sup>

(breksukabtageeniautoleuseeli) infuusioneste,  
dispersio

**Tärkeää turvallisuustietoa terveydenhuollon ammattilaisille  
sytokiinin vapautumisoireyhtymän ja vakavien  
neurologisten haittavaikutusten riskin pienentämiseksi**

- ▼ NÄIHIN LÄÄKEVALMISTEISIIN KOHDISTUU LISÄSEURANTA.  
TÄLLÄ TAVALLA VOIDAAN HAVAITA NOPEASTI TURVALLISUUTTA KOSKEVAA UUTTA  
TIETOA. TERVEYDENHUOLLON AMMATTILAISIA PYYDETÄÄN ILMOITTAMAAN  
EPÄILLYISTÄ LÄÄKKEEN HAITTAVAIKUTUKSISTA.

# SISÄLLYSLUETTELO

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

## LUETTELO TAULUKOISTA

<b>Taulukko 1</b> Sytokiinien vapautumisoireyhtymään liittyvät oireet ja löydökset .....	7
<b>Taulukko 2</b> Sytokiinien vapautumisoireyhtymän vaikeusasteen määrittäminen (neurologisia haittavaikutuksia lukuun ottamatta) .....	8
<b>Taulukko 3</b> Sytokiinien vapautumisoireyhtymän vaikeusasteluokat ja hoito .....	9
<b>Taulukko 4</b> Neurologisiin haittavaikutuksiin liittyvät oireet ja löydökset .....	10
<b>Taulukko 5</b> Neurologisten haittavaikutusten / ICAN-oireyhtymän vaikeusasteen määrittäminen ja hoito.....	11

# LUETTELO LYHENTEISTÄ JA TERMIEN MÄÄRITELMISTÄ

ALL	Akuutti lymfoblastinen leukemia
BTK	Brutonin tyrosiinkinaasi
CNS	Keskushermosto
CRS	Sytokiinien vapautumisoireyhtymä
DLBCL	Diffuusi suurisoluisen B-solulymfooma
FL	Folikulaarinen lymfooma
HGBL	Korkean maligniteettiasteen B-solulymfooma
HLH/MAS	Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi / makrofagiaktivaatio-oireyhtymä
ICAN-oireyhtymä	Immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä
LBCL	Suurisoluisen B-solulymfooma
MCL	Manttelisolulymfooma
PMBCL	Primaarinen välikarsinan suurisoluisen B-solulymfooma
SmPC	Valmisteyhteenveto

# I. KÄYTTÖAIHE

Yescarta (aksikabtageenisiloleuseeli) on tarkoitettu:

- aikuisille potilaille diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) ja korkean maligniteettiasteen B-solulymfooman (HGBL) hoitoon, kun tauti on uusiutunut 12 kuukauden kuluessa ensilinjan kemoimmunoterapian päättymisestä tai ei reagoi ensilinjan kemoimmunoterapiaan.
- 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.
- aikuisille potilaille uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman follikulaarisen lymfooman (FL) hoitoon kolmen tai useamman systeemistä hoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen.

Tecartus (breksukabtageeniautoleuseeli) on tarkoitettu aikuisille potilaille uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman manttelisolulymfooman (MCL) hoitoon kahden tai useamman systeemistä hoitoa, mukaan lukien Brutonin tyrosiinikinaasin (BTK) estäjää, sisältäneen hoitolinjan jälkeen ja vähintään 26-vuotiaille aikuisille potilaille uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman prekursori-B-solujen akuutin lymfoblastisen leukemian (ALL) hoitoon.

Euroopan komissio on myöntänyt myyntiluvan Yescarta-valmisteelle (aksikabtageenisiloleuseeli) sekä Tecartus-valmisteelle (breksukabtageeniautoleuseeli) ja niitä koskeville lisätoimenpiteille riskien minimoimiseksi. Tällä varmistetaan, että hyödyt ovat riskejä suuremmat. Yescarta- ja Tecartus-hoito voivat aiheuttaa vaikeita, hengenvaarallisia ja kuolemaan johtavia reaktioita, kuten sytokiinien vapautumisoireyhtymän ja vakavia neurologisia haittavaikutuksia, joita kutsutaan myös immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyväksi neurotoksisuusoireyhtymäksi (ICAN-oireyhtymä).

Yescarta (aksikabtageenisiloleuseeli) ja Tecartus (breksukabtageeniautoleuseeli), jäljempänä Kiten soluterapiavalmisteet 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. Poikkeustapauksessa, kun tosilitsumabia ei ole saatavilla Euroopan lääkeviraston sivuilla ilmoitetun saatavuushäiriön vuoksi, varmista että hoitokeskuksessa on käytettävissä vaihtoehtoisia toimenpiteitä sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon.

Näihin kahteen Kiten soluterapiavalmisteeseen liittyvien turvallisuusriskien pienentämiseksi hoitokeskuksen täytyy päteviytyä ennen Yescarta- tai Tecartus-valmisteen tilaamista.

## 2. YESCARTA- TAI TECARTUS-VALMISTETTA KOSKEVAN KOULUTUSMATERIAALIN TARKOITUS

Oppaan tarkoituksena on kertoa, molempiin Kiten soluterapiavalmisteisiin liittyvistä vakavista haittavaikutuksista: sytokiiniin vapautumisoireyhtymästä ("cytokine release syndrome", CRS) ja vakavista neurologisista haittavaikutuksista / ICAN-oireyhtymästä ja kuinka mahdollisista haittavaikutuksista ilmoitetaan. Oppaassa on myös ohjeet sytokiiniin vapautumisoireyhtymän ja neurologisten haittavaikutusten tarkkailua varten. Koulutusmateriaalissa keskitytään sytokiiniin vapautumisoireyhtymään ja vakaviin neurologisiin haittavaikutuksiin / ICAN-oireyhtymään liittyvien oireiden hoitoon. Terveys- ja turvallisuusammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista. Terveys- ja turvallisuusammattilaisten täytyy antaa kaikille potilaille tai heidän hoitajilleen potilaskortti, jossa kerrotaan sytokiiniin vapautumisoireyhtymän ja vakavien neurologisten haittavaikutusten / ICAN-oireyhtymän oireista ja siitä, että oireista on ilmoitettava hoitavalle lääkärille välittömästi. Hoitavan terveydenhuollon ammattilaisen on myös neuvottava potilasta pitämään potilaskortti aina mukanaan ja näyttämään se kaikille häntä mahdollisesti hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille.

Tutustu Yescarta- ja/tai Tecartus-valmisteiden valmisteyhteenvetoihin (SmPC) ja pakkausselosteisiin, joissa nämä ja muut riskit on kuvattu tarkemmin. Ennen valmisteen määräämistä lue myös tämä terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu koulutusmateriaali. Se auttaa sinua ymmärtämään, miten näitä kahta Kiten soluterapiavalmistetta käytetään, ja

- tunnistamaan ja ymmärtämään vakavat haittavaikutukset: sytokiiniin vapautumisoireyhtymän ja vakavat neurologiset haittavaikutukset / ICAN-oireyhtymän
- 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 terveydenhuollon ammattilaisille, jotka osallistuvat Kiten soluterapiavalmistetta saavien potilaiden hoitoon. Lisäkappaleita potilaskortista saa Kite-yrityksen lääketietopalvelusta osoitteesta [nordics.medinfo@gilead.com](mailto:nordics.medinfo@gilead.com). Katso lisätietoja myös Yescarta- ja/tai Tecartus-valmisteiden valmisteyhteenvedoista.

Näihin lääkevalmisteisiin kohdistuu lisäseuranta. Terveys- ja turvallisuusammattilaisia pyydetään ilmoittamaan näihin valmisteisiin liittyvistä epäilyistä haittavaikutuksista Gileadille sähköpostitse [Safety\\_FC@gilead.com](mailto:Safety_FC@gilead.com) tai puhelimitse +46 (0)8 505 718 49 ja/tai Fimeaan: [www.fimea.fi](http://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 sytokiiniin vapautumisoireyhtymä tai vakavia neurologisia haittavaikutuksia / ICAN-oireyhtymä
- ymmärtämään, miksi on tärkeää sulkea pois ilmoitettujen oireiden muut mahdolliset aiheuttajat
- määrittämään sytokiiniin vapautumisoireyhtymän tai vakavien neurologisten haittavaikutusten / ICAN-oireyhtymän vaikeusasteen
- sytokiiniin vapautumisoireyhtymän tai vakavien neurologisten haittavaikutusten / ICAN-oireyhtymän hoidossa vaikeusasteen mukaan tässä oppaassa kuvatulla tavalla.

## 4. MITÄ YESCARTA TAI TECARTUS ON

Yescarta ja Tecartus ovat geneettisesti muunneltuja autologisia T-soluja sisältäviä immuunihoitovalmisteita, jotka sitoutuvat CD19-antigeeniä ilmentäviin syöpäsoluihin ja normaaleihin B-soluihin. Kun kimeerisen CD19 antigeenireseptorin omaavat T-solut tarttuvat CD19-antigeeniä ilmentäviin kohdesoluihin, CD28-kostimulaattoridomeeni ja CD3-zeeta-signaalintidomeeni 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

## 5. TÄRKEÄÄ TIETOA ENNEN YESCARTA- TAI TECARTUS-VALMISTEEN ANTAMISTA

- Näihin kahteen Kiten soluterapiavalmisteeseen liittyvien turvallisuusriskien pienentämiseksi hoitokeskuksen täytyy päteviötä ennen Yescarta- tai Tecartus-valmisteen tilaamista. Osana päteviöitymisprosessia terveydenhuollon ammattilaiset perehdytetään koulutusmateriaaleihin; hoitokeskus vastaa asianmukaisen henkilöstön koulutuksen varmistamisesta.
- Näitä Kiten soluterapiavalmisteita täytyy antaa pätevässä hoitokeskuksessa. Pätevän hoitokeskuksen täytyy varmistaa ennen Yescarta- tai Tecartus-infuusion antamista, että jokaiselle potilaalle on tarvittaessa saatavilla ainakin 1 annos tosilitsumabia (interleukiini 6 -reseptorin estäjää) sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon. Hoitokeskuksella on oltava käytettävissä lisäannos tosilitsumabia 8 tunnin kuluessa edellisen annoksen antamisesta. Poikkeustapauksessa, kun tosilitsumabia ei ole saatavilla Euroopan lääkeviraston sivuilla ilmoitetun saatavuushäiriön vuoksi, varmista että hoitokeskuksessa on käytettävissä vaihtoehtoisia toimenpiteitä sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon.
- Tarkkaile potilasta Yescarta- tai Tecartus-infuusion jälkeen päivittäin ensimmäisten 10 vuorokauden ajan sytokiinien vapautumisoireyhtymän, neurologisten häirtavaikutusten ja muiden toksisuuksien merkkien ja oireiden varalta. Lääkäreiden on harkittava sairaalahoidon tarvetta Yescarta- tai Tecartus-infuusion jälkeisten 10 vuorokauden ajaksi tai sytokiinien vapautumisoireyhtymän ja/tai neurologisten häirtavaikutusten ensimmäisten merkkien tai oireiden ilmaantuessa. Yescarta- tai Tecartus-infuusion jälkeisten 10 vuorokauden jälkeen potilasta on tarkkailtava lääkärin harkinnan mukaan.
- On erittäin suositeltavaa, että terveydenhuollon ammattilainen hoitokeskuksesta, jossa infuusio annettiin, soittaa potilaalle kerran viikossa arvioidakseen potilaan vointia ensimmäisen viikon päivittäisen seurannan jälkeen.
- Neuvo potilasta pysyttelemään pätevän hoitokeskuksen läheisyydessä (enintään 2 tunnin matkan päässä), vähintään 4 viikon ajan infuusion jälkeen.
- The European Society for Blood and Marrow Transplantation ylläpitää seurantarekisteriä Yescarta- tai Tecartus-valmistetta saaneista potilaista. Lisätietoja osoitteesta [registryhelpdesk@ebmt.org](mailto:registryhelpdesk@ebmt.org).

Seurantarekisterin tarkoituksena on kerätä pitkän aikavälin tietoa Yescarta- ja Tecartus-valmisteista. Tällainen tieto on tärkeää näiden valmisteiden hyöty-riskisuhteen ymmärtämiseksi.

Tietojen lisääminen seurantarekisteriin ei poista velvoitetta ilmoittaa häirtavaikutuksista spontaanisti. Ilmoita häirtavaikutuksista Gileadille sähköpostitse [Safety\\_FC@gilead.com](mailto:Safety_FC@gilead.com) tai puhelimitse +46 (0)8 505 718 49 ja/tai Fimeaan: [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi), Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden häirtavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA.

Näihin Kiten soluterapiavalmisteisiin liittyvien riskien vuoksi infuusiota on lykättävä, jos potilaalla on jokin seuraavista tiloista:

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

Yescarta- ja Tecartus-valmistetta ei saa 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

### Yescarta

Tässä kohdassa kuvatut turvallisuustiedot perustuvat tietoihin yhteensä 397 aikuisesta potilaasta, joita hoidettiin Yescarta-valmisteella kolmessa keskeisessä kliinisessä monikeskustutkimuksessa (ZUMA-1, ZUMA-5 ja ZUMA-7).

Sytokiiniin vapautumisoireyhtymää ilmeni 92 %:lla potilaista ZUMA-1- ja ZUMA-7-tutkimuksissa. Kahdeksalla prosentilla (8 %) oli vähintään vaikeusasteen 3 (vaikea, hengenvaarallinen tai kuolemaan johtanut) sytokiiniin vapautumisoireyhtymä. Mediaaniaika sen ilmaantumiseen oli 3 vuorokautta (vaihteluväli: 1–12 vuorokautta) ja mediaanikesto oli 7 vuorokautta (vaihteluväli: 2–58 vuorokautta). Yhdeksänkymmentäyhdeksän prosenttia (99 %) potilaista toipui sytokiiniin vapautumisoireyhtymästä. Yleisimpiä haittavaikutuksia ( $\geq 20$  %), jotka saattavat liittyä sytokiiniin vapautumisoireyhtymään, olivat kuume (89 %), hypotensio (50 %), takykardia (47 %), vilunväristykset (30 %) ja hypoksia (24 %). Vakavia haittavaikutuksia, jotka saattavat liittyä sytokiiniin vapautumisoireyhtymään, olivat kuume (12 %), hypotensio (5 %), hypoksia (3 %), rytmihäiriö (3 %), sydämen vajaatoiminta (2 %), uupumus (2 %), päänsärky (2 %), takykardia (2 %), sydänpysähdys (1 %), dyspnea (1 %) ja takypnea (1 %).

### Tecartus

Sytokiiniin vapautumisoireyhtymää ilmeni 91 %:lla potilaista. Kahdellakymmenellä prosentilla (20 %) potilaista oli vähintään vaikeusasteen 3 (vaikea tai hengenvaarallinen) sytokiiniin vapautumisoireyhtymä. Mediaaniaika sen ilmaantumiseen oli 3 vuorokautta (vaihteluväli: 1–13 vuorokautta), ja sen mediaanikesto (aika sen häviämiseen) oli 9 vuorokautta (vaihteluväli: 1–63 vuorokautta). Yhdeksänkymmentäseitsemän prosenttia (97 %) potilaista toipui sytokiiniin vapautumisoireyhtymästä. Yleisimpiä sytokiiniin vapautumisoireyhtymään liittyviä merkkejä tai oireita potilailla, joilla oli sytokiiniin vapautumisoireyhtymä, olivat kuume (94 %), hypotensio (64 %), hypoksia (32 %), vilunväristykset (31 %), takykardia (27 %), sinustakykardia (23 %), päänsärky (22 %), uupumus (16 %) ja pahoinvointi (13 %). Vakavia haittavaikutuksia, jotka saattavat liittyä sytokiiniin vapautumisoireyhtymään, olivat hypotensio (22 %), kuume (15 %), hypoksia (9 %), takykardia (3 %), dyspnea (2 %) ja sinustakykardia (2 %).

### Yescarta ja Tecartus

Vakavia haittavaikutuksia, jotka saattoivat liittyä sytokiiniin vapautumisoireyhtymään, olivat akuutti munuaisvaurio, eteisvärinä, kammiotakykardia, sydämenpysähdys, sydämen vajaatoiminta, hiussuonivuoto-oireyhtymä, hypotensio,

hypoksia, kuume, dyspnea ja hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi / makrofagiaktivaatio-oireyhtymä (HLH/MAS).

Tarkkaile potilasta Yescarta- tai Tecartus-infuusion jälkeen päivittäin ensimmäisen 10 vuorokauden ajan sytokiiniin vapautumisoireyhtymän, neurologisten haittavaikutusten ja muiden toksisuuksien merkkien tai oireiden varalta. Lääkäreiden on harkittava sairaalahoidon tarvetta infuusion jälkeisten 10 vuorokauden ajaksi tai sytokiiniin vapautumisoireyhtymän ja/tai neurologisten haittavaikutusten ensimmäisten merkkien ja oireiden ilmaantuessa. Infuusion jälkeisten 10 vuorokauden jälkeen potilasta on tarkkailtava lääkärin harkinnan mukaan. Potilasta on neuvottava pysyttelemään pätevän klinisen hoitoyksikön läheisyydessä (enintään 2 tunnin matkan päässä), vähintään 4 viikon ajan infuusion jälkeen.

Näitä Kiten soluterapiavalmisteita ei saa 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 neutropenian 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 sytokiiniin vapautumisoireyhtymä (esim. hypotensiota, joka ei reagoi nestehoitoon tai hypoksia, joka edellyttää lisähapen antoa), on tarkkailtava jatkuvalla sydäntelemetrialla ja pulssioksimetrialla. Jos potilaalla ilmenee vaikea-asteinen sytokiiniin vapautumisoireyhtymä, on harkittava sydämen kaikukuvausta sydämen toiminnan arvioimiseksi. Vaikea-asteisen tai hengenvaarallisen sytokiiniin vapautumisoireyhtymän tapauksessa on harkittava tukihoidon tehohoitoyksikössä.

Yescarta ja Tecartus monistuvat ja säilyvät elimistössä tosilitsumabin ja kortikosteroidien annon jälkeen. Tuumorinekroositekijän antagonistia ei suositella näihin Kiten soluterapiavalmisteisiin liittyvän sytokiiniin vapautumisoireyhtymän hoidossa.

Hoitoalgoritmit on kehitetty lievittämään joitakin sytokiiniin vapautumisoireyhtymän oireita, joita ilmenee toista näistä Kiten soluterapiavalmisteesta saaneilla potilailla (ks. lisätietoja taulukosta 3).

Taulukossa 2 kuvataan sytokiiniin vapautumisoireyhtymän vaikeusasteen määrittäminen Leen kriteerien mukaan\*:

**Taulukko 2. Sytokiiniin vapautumisoireyhtymän vaikeusasteen määrittäminen (neurologisia haittavaikutuksia 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 % (FiO2) 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 % (FiO2) 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 2014}



**Taulukko 3. Sytokiinien vapautumisoireyhtymän vaikeusasteluokat ja hoito**

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

<sup>a</sup> {Lee 2014}

<sup>b</sup> Poikkeustapauksessa, kun tosilitsumabia ei ole saatavilla Euroopan lääkeviraston sivuilla ilmoitetun saatavuushäiriön vuoksi, hoitokeskuksella täytyy olla tosilitsumabin sijaan käytettävissä vaihtoehtoisia toimenpiteitä sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon.

# 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	

## Yescarta

Tässä kohdassa kuvatut turvallisuustiedot perustuvat tietoihin yhteensä 397 aikuisesta potilaasta, joita hoidettiin Yescarta-valmisteella kolmessa keskeisessä kliinisessä monikeskustutkimuksessa (ZUMA-1, ZUMA-5 ja ZUMA-7). Neurologisia haittavaikutuksia ilmeni 63 %:lla potilaista ZUMA-1- ja ZUMA-7-tutkimuksissa. Kahdellakymmenelläviidellä prosentilla (25 %) potilaista todettiin vähintään vaikeusasteen 3 (vaikeita tai hengenvaarallisia) haittavaikutuksia. Neurologista toksisuutta esiintyi 7 vuorokauden kuluessa infuusiosta 75 %:lla potilaista. Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 6 vuorokautta (vaihteluväli: 1–133 vuorokautta). Mediaanikesto oli 10 vuorokautta, ja 66 % potilaista toipui kolmen viikon kuluessa infuusiosta. Neurologisia haittavaikutuksia ilmeni 57 %:lla potilaista ZUMA-5-tutkimuksessa. Kuudellatoista prosentilla (16 %) potilaista todettiin vähintään vaikeusasteen 3 (vaikeita tai hengenvaarallisia) haittavaikutuksia. Neurologista toksisuutta esiintyi 7 vuorokauden kuluessa infuusiosta 65 %:lla potilaista. Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 7 vuorokautta (vaihteluväli: 1–177 vuorokautta). Mediaanikesto oli 14 vuorokautta, ja 60 % potilaista toipui kolmen viikon kuluessa infuusiosta.

Yleisimpiä ( $\geq 5$  %) neurologisia haittavaikutuksia olivat enkefalopatia (51 %), vapina (28 %) ja delirium (14 %). Potilailla ilmoitettuja vakavia neurologisia haittavaikutuksia olivat enkefalopatia (18 %), vapina (2 %), delirium (2 %), hemipareesi (1 %) ja kouristukset (1 %). Muita neurologisia haittavaikutuksia on raportoitu harvemmin kliinisissä tutkimuksissa, ja niitä ovat olleet mm. dysfagia (3 %), myeliitti (0,2 %) ja neliraaajahalvaus (0,2 %).

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen raportoituihin haittavaikutuksiin kuuluvat status epilepticus (0,3 %), selkäytimen turvotus ja ICAN-oireyhtymä.

## Tecartus

Neurologisia haittavaikutuksia ilmeni 69 %:lla potilaista. Kolmellakymmenelläkahdella prosentilla (32 %) potilaista todettiin vähintään vaikeusasteen 3 (vaikeita tai hengenvaarallisia) haittavaikutuksia. Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 7 vuorokautta (vaihteluväli: 1–262 vuorokautta). Neurologiset tapahtumat paranivat 113 potilaalla 125:stä (90,4 %), ja niiden mediaanikesto oli 12 vuorokautta (vaihteluväli: 1–708 vuorokautta). Kolmella potilaalla oli kuollessaan neurologisia haittavaikutuksia, mukaan lukien yksi potilas, jolla raportoitiin olleen vakava enkefalopatia, ja toinen potilas, jolla raportoitiin olleen vakava sekavuustila. Loput parantumattomat neurologiset tapahtumat olivat vaikeusasteen 2 tapahtumia. Yhdeksälläkymmenelläkolmella prosentilla (93 %) kaikista hoidetuista potilaista ensimmäinen sytokiinien vapautumisoireyhtymä tai neurologinen tapahtuma ilmeni ensimmäisten 7 vuorokauden kuluessa Tecartus-infusion antamisesta.

Yleisimmät neurologiset haittavaikutukset olivat vapina (32 %), sekavuustila (27 %), enkefalopatia (27 %), afasia (21 %) ja kiihtyneisyys (11 %). Tecartus-valmistetta saaneilla potilailla on raportoitu vakavia haittavaikutuksia, kuten enkefalopatiaa (15 %), afasiaa (6 %) ja sekavuustilaa (5 %). Kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin ICAN-oireyhtymätapauksia vakavana neurologisena haittavaikutuksena vähäinen määrä (2 %). Kliinisten tutkimusten aikana havaittu ICAN-oireyhtymähaittavaikutus merkittiin enkefalopatiana. Tecartus-valmistetta saaneilla potilailla on esiintynyt vakavaa aivoedeemaa, joka voi johtaa kuolemaan.

ICAN-oireyhtymä raportoitiin neurologisen toksisuuden yhteydessä markkinoille saattamisen jälkeisessä seurannassa.

## Yescarta ja Tecartus

Yescarta- ja Tecartus-valmisteiden käytöstä potilaille, joilla on keskushermoston (CNS) 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 pätevässä hoitokeskuksessa infuusion jälkeen neurologisen toksisuuden / ICAN-oireyhtymän merkkien ja oireiden varalta. Infuusion jälkeisten 10 vuorokauden jälkeen potilasta on tarkkailtava lääkärin harkinnan mukaan.

Potilasta, jolla ilmenee vähintään vaikeusasteen 2 neurologista toksisuutta, on tarkkailtava jatkuvalla sydäntelemetrialla ja pulssioksimetrialla. Jos potilaalla ilmenee vaikea-asteinen tai hengenvaarallinen neurologinen toksisuus, on annettava tukihoidoa tehohoitoyksikössä. Hoitoalgoritmit on kehitetty lievittämään Kiten soluterapiavalmistetta saaneiden potilaiden neurologisia haittavaikutuksia (ks. lisätietoja taulukosta 5). Potilasta on neuvottava pysyttelemään pätevän hoitokeskuksen läheisyydessä (enintään 2 tunnin matkan päässä), vähintään 4 viikon ajan infuusion jälkeen, jotta häntä voidaan tarkkailla neurologisten haittavaikutusten merkkien ja oireiden varalta. Potilasta on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos hänellä ilmenee neurologisen toksisuuden / ICAN-oireyhtymän merkkejä tai oireita.

**Taulukko 5. Neurologisten haittavaikutusten / ICAN-oireyhtymän vaikeusasteen määrittäminen ja hoito**

Neurologinen haittavaikutus (arvioitu vaikeusaste, CTCAE-luokitus v. 4.03)	Tukihoido	Samanaikainen sytokiinien vapautumisoi-reyhtymä <sup>c</sup>	Ei samanaikaista sytokiinien vapautumis-oireyhtymää <sup>d</sup>	Seuranta
<b>Aste 1</b> Esimerkkejä: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uneliaisuus – lievä tokkuraisuus tai uneliaisuus.</li> <li>• Sekavuus – lievä ajan ja paikan tajun hämärtyminen.</li> <li>• Enkefalopatia – rajoittaa lievästi päivittäisiä toimintoja.</li> <li>• Dysfasia – ei heikennä kommunikointikykyä.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tukihoido hoitolaitoksen tavanomaisten ohjeiden mukaisesti.</li> <li>• Tarkkaile neurologista statusta huolellisesti.</li> <li>• Harkitse profylaktista väsyttämätöntä epilepsialääkitystä, kuten levetirasetaamia.</li> </ul>	Ei oleellinen	Ei oleellinen	<u>Ei paranemista</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jatka tukihoidoa.</li> </ul>
<b>Aste 2</b> Esimerkkejä: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uneliaisuus – kohtalainen, rajoittaa välineellisiä päivittäisiä toimintoja.</li> <li>• Sekavuus – kohtalainen ajan ja paikan tajun hämärtyminen.</li> <li>• Enkefalopatia – rajoittaa välineellisiä päivittäisiä toimintoja.</li> <li>• Dysfasia – heikentää kohtalaisesti spontaania kommunikointikykyä.</li> <li>• Kouristuskohtaukset.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jatkuva sydäntelemetria ja pulssioksimetria tarpeen mukaan.</li> <li>• Tarkkaile neurologista statusta huolellisesti ja tee neurologisten tutkimusten sarja, joka sisältää silmänpohjatutkimuksen ja kognition sekä tajunnantason määrittämisen. Harkitse neurologin konsultoinnista.</li> <li>• Teetä aivojen kuvantamistutkimus (esim. MK), EEG ja lannepisto (ja avauspaineen mittaus), jos vasta-aiheita ei ole.</li> <li>• Harkitse profylaktista väsyttämätöntä epilepsialääkitystä, kuten levetirasetaamia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tosilitsumabi 8 mg/kg laskimoon 1 tunnin kuluessa (annos enintään 800 mg).</li> <li>• 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 vapautumisoi-reyhtymän merkeissä ja oireissa tapahdu kliinistä paranemista.</li> <li>• Jos paranemista ei tapahdu 24 tunnin kuluessa tosilitsumabin antamisen aloittamisesta, anna deksametasonia 10 mg laskimoon 6 tunnin välein.<sup>a</sup> Jos paranemista tapahtuu, lopeta tosilitsumabi.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deksametasoni 10 mg laskimoon 6 tunnin välein.</li> </ul>	<u>Paranemista tapahtuu</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hoida kuten edellä.</li> <li>• Jatka deksametasonihoitoa, kunnes tapahtuman vaikeusaste on enintään 1, ja vähennä sen jälkeen lääkitystä asteittain.</li> </ul> <u>Ei paranemista</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hoida kuten alla.</li> </ul>

Taulukko 5. Neurologisten haittavaikutusten / ICAN-oireyhtymän vaikeusasteen määrittäminen ja hoito (jatkuu)

Neurologinen haittavaikutus (arvioitu vaikeusaste, CTCAE-luokitus v. 4.03)	Tukihoito	Samanaikainen sytokiinien vapautumisoireyhtymä <sup>c</sup>	Ei samanaikaista sytokiinien vapautumisoireyhtymää <sup>d</sup>	Seuranta
<p><b>Aste 3</b></p> <p>Esimerkkejä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uneliaisuus – turtuneisuus tai horros.</li> <li>• Sekavuus – vaikea ajan ja paikan tajun hämärtyminen.</li> <li>• Enkefalopatia – rajoittaa itsestään huolehtimiseen liittyviä päivittäisiä toimintoja.</li> <li>• Dysfasia – vaikeat puheen vastaanottamisen tai tuottamisen piirteet, jotka heikentävät kykyä lukea, kirjoittaa tai kommunikoida ymmärrettävästi.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asteen 2 mukaisesti.</li> <li>• Hoito tarkkailu- tai tehohoitoyksikössä.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anna tosilitsumabia asteen 2 mukaisesti.</li> <li>• Anna lisäksi deksametasonia 10 mg laskimoon 6 tunnin välein.<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deksametasoni 10 mg laskimoon 6 tunnin välein.<sup>a</sup></li> </ul>	<p><u>Paranemista tapahtuu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hoida kuten edellä.</li> <li>• Jatka deksametasonihoitoa, kunnes tapahtuman vaikeusaste on enintään 1, ja vähennä sen jälkeen lääkitystä asteittain.</li> </ul> <p><u>Ei paranemista</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hoida kuten alla.</li> </ul>
<p><b>Aste 4</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hengenvaaralliset seuraukset.</li> <li>• Kiireellinen interventio on aiheellinen.</li> <li>• Edellyttää hengityslaitteen käyttöä.</li> <li>• Harkitse aivoedeeman mahdollisuutta.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asteen 3 mukaisesti.</li> <li>• Hengityslaitteen käyttö saattaa olla välttämätöntä.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anna tosilitsumabia asteen 2 mukaisesti.</li> <li>• Anna lisäksi metyyli-prednisolonia<sup>b</sup> 1 000 mg/vrk laskimoon 3 vuorokauden ajan.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anna metyyli-prednisolonia<sup>b</sup> 1 000 mg/vrk laskimoon 3 vuorokauden ajan.</li> </ul>	<p><u>Paranemista tapahtuu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hoida kuten edellä.</li> <li>• Jatka metyyli-prednisolonihoitoa, kunnes tapahtuman vaikeusaste on enintään 1, ja vähennä sen jälkeen lääkitystä asteittain.</li> </ul> <p><u>Ei paranemista</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Harkitse vaihtoehtoisia immuunisalpaajia.</li> </ul>

<sup>a</sup> Tai vastaava metyyli-prednisoloniannos (1 mg/kg).

<sup>b</sup> Vastaava annos deksametasonia on 188 mg/vrk.

<sup>c</sup> Poikkeustapauksessa, kun tosilitsumabia ei ole saatavilla Euroopan lääkeviraston sivuilla ilmoitetun saatavuushäiriön vuoksi, hoitokeskuksella täytyy olla tosilitsumabin sijaan käytettävissä vaihtoehtoisia toimenpiteitä sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon.

<sup>d</sup> Ei samanaikaista sytokiinien vapautumisoireyhtymää: Tosilitsumabi ei indisoitu. CTCAE = common terminology criteria for adverse events -luokitus, EEG = elektroenkefalografia, ICAN-oireyhtymä = immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä.

## 8. YESCARTA- TAI TECARTUS-INFUUSION JÄLKEINEN SEURANTA

Yescarta- tai Tecartus-infuusion jälkeistä seuranta koskevat suositukset:

- Potilasta on tarkkailtava infuusion jälkeen päivittäin vähintään ensimmäisten 10 vuorokauden ajan mahdollisen sytokiinien vapautumisoireyhtymän, neurologisten haittavaikutusten ja muiden toksisuuksien merkkien ja oireiden varalta.
- Lääkäreiden on harkittava sairaalahoidon tarvetta infuusion jälkeisten 10 vuorokauden ajaksi tai sytokiinien vapautumisoireyhtymän ja/tai neurologisten haittavaikutusten ensimmäisten merkkien tai oireiden ilmaantuessa.
- Potilasta on neuvottava pysyttelemään pätevän hoitokeskuksen läheisyydessä, (enintään 2 tunnin matkan päässä), jotta häntä voidaan tarkkailla sytokiinien vapautumisoireyhtymän ja neurologisten haittavaikutusten merkkien ja oireiden varalta.
- Potilasta hoitavan terveydenhuollon ammattilaisen on soitettava potilaalle kerran viikossa arvioidakseen, onko potilaalla sytokiinien vapautumisoireyhtymään tai neurologisiin haittavaikutuksiin viittaavia merkkejä tai oireita.
- Jos potilaalla havaitaan sytokiinien vapautumisoireyhtymän tai neurologisten haittavaikutusten merkkejä tai oireita, häntä neuvotaan hakeutumaan välittömästi pätevään hoitokeskukseen (tai lähimpään sairaalaan, jos matkustamista ei pidetä turvallisena), jossa arvioidaan sairaalahoittoon ottamisen ja hoidon tarve, mukaan lukien tukihoidon sekä tosilitsumabi- ja/tai kortikosteroidihoidon tarve.

Seuraavassa muistilistassa on lueteltu joitakin merkkejä ja oireita, jotka terveydenhuollon ammattilaisen on kysyttävä potilaalta viikoittaisen puhelun aikana. Muistilistaa ei ole tarkoitettu kattavaksi. Hoitava lääkäri päättää vastausten perusteella harkintansa mukaan potilaan kutumisesta 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- tai Tecartus-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 merkin tai oireen. Tällaisia merkkejä ja oireita 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- ja Tecartus-valmisteiden potilaskortti. Neuvo potilasta aina pitämään kortti mukanaan ja näyttämään se terveydenhuollon ammattilaisille, jotka osallistuvat potilaan hoitoon.

Neuvo potilasta pysyttelemään Yescarta- tai Tecartus-infuusion jälkeen pätevän hoitokeskuksen läheisyydessä (enintään 2 tunnin matkan päässä) vähintään 4 viikon ajan, jotta häntä voidaan tarkkailla sytokiinien vapautumisoireyhtymän tai neurologisten haittavaikutusten merkkien ja oireiden varalta.

## 10. HAITTAVAIKUTUKSISTA ILMOITTAMINEN

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

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

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

## II. VIITTEET

Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014;124 (2):188-95.



Yescarta, Tecartus, Yescarta- ja Tecartus-logo, KITE ja KITE-logo ovat Kite Pharma, Inc.:n tavaramerkkejä.  
GILEAD on Gilead Sciences, Inc.:n tavaramerkki.

© 2023 Kite Pharma, Inc. | FI-TEC-0001, hyväksytty 27.11.2023  
Kite viite: Kite CT EU CRS/NAR: V5 14-09-2022 (Nov 2023)

