

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tecartus 0,4 – 2×10^8 celler infusionsvæske, dispersion

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

2.1 Generel beskrivelse

Tecartus (brexucabtagene autoleucel) er et genetisk modificeret autologt cellebaseret lægemiddel, der indeholder T-celler, som er transduceret *ex vivo* ved hjælp af en retroviral vektor, der udtrykker en anti-CD19 kimærisk antigen-receptor (CAR) bestående af et murint anti-CD19 enkeltkædet variabelt fragment (scFv) knyttet til CD28 co-stimulerende domæne og CD3-zeta signaleringsdomæne.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Mantle celle lymfom

Hver patientspecifik infusionspose med Tecartus indeholder brexucabtagen autoleucel ved en batchafhængig koncentration af autologe T-celler, som er genetisk modificerede til at udtrykke en anti-CD19 kimærisk antigen-receptor (CAR-positive, levedygtige T-celler). Lægemidlet er pakket i en infusionspose, der overordnet indeholder en celledispersion til infusion for en måldosis med 2×10^6 anti-CD19 CAR-positive levedygtige T-celler/kg legemsvægt (interval: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ celler/kg), med et maksimum på 2×10^8 anti-CD19 CAR-positive levedygtige T-celler opløst i en Cryostor CS10-opløsning.

Hver infusionspose indeholder cirka 68 ml dispersion til infusion.

Akut lymfatisk leukæmi

Hver patientspecifik infusionspose med Tecartus indeholder brexucabtagen autoleucel ved en batchafhængig koncentration af autologe T-celler, som er genetisk modificerede til at udtrykke en anti-CD19 kimærisk antigen-receptor (CAR-positive, levedygtige T-celler). Lægemidlet er pakket i en infusionspose, der overordnet indeholder en celledispersion til infusion for en måldosis med 1×10^6 anti-CD19 CAR-positive, levedygtige T-celler/kg legemsvægt, med et maksimum på 1×10^8 anti-CD19 CAR-positive, levedygtige T-celler opløst i en Cryostor CS10-opløsning.

Hver infusionspose indeholder cirka 68 ml dispersion til infusion.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 300 mg natrium.

Hver dosis indeholder 0,05 ml dimethylsulfoxid (DMSO) pr. ml Tecartus.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, dispersion.

En klar til uigennemsigtig, hvid til rød dispersion.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Mantle celle lymfom

Tecartus er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiveret eller refraktært mantle celle lymfom (MCL), efter de er blevet behandlet med to eller flere linjer systemisk behandling, inklusiv en Brutons tyrosinkinase (BTK)-hæmmer.

Akut lymfatisk leukæmi

Tecartus er indiceret til behandling af voksne patienter på 26 år og derover med recidiveret eller refraktært B-celleprækursor akut lymfatisk leukæmi (ALL).

4.2 Dosering og administration

Tecartus skal administreres på et kvalificeret behandlingscenter af en læge med erfaring i behandling af hæmatologiske maligniteter og uddannet i administration og behandling af patienter, der behandles med Tecartus. Der skal være mindst 1 dosis tocilizumab og nødudstyr til rådighed i tilfælde af cytokin release syndrom (CRS) inden infusion. Det kvalificerede behandlingscenter skal have adgang til en ekstra dosis tocilizumab inden for 8 timer efter hver tidligere dosis. I det ekstraordinære tilfælde at tocilizumab ikke er tilgængeligt grundet forsyningsvanskeligheder, som er anført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs oversigt over forsyningsvanskeligheder, skal passende alternative foranstaltninger til behandling af CRS, i stedet for tocilizumab, være tilgængelige før infusion.

Dosering

Tecartus er udelukkende beregnet til autolog anvendelse (se pkt. 4.4).

Mantle celle lymfom

Behandling består af en enkelt dosis til infusion, som indeholder en dispersion til infusion af CAR-positive, levedygtige T-celler i en beholder. Måldosis er 2×10^6 CAR-positive, levedygtige T-celler pr. kg legemsvægt (interval: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ celler/kg), med et maksimum på 2×10^8 CAR-positive, levedygtige T-celler til patienter, der vejer 100 kg og derover.

Det anbefales, at Tecartus infunderes 3 til 14 dage efter gennemførelse af lymfocytdepleterende kemoterapi hos MCL-patienter. Tilgængeligheden af behandlingen skal bekræftes inden start af det lymfocytdepleterende behandlingsregime.

Forbehandling (lymfocytdepleterende kemoterapi) hos MCL-patienter

- Et lymfocytdepleterende kemoterapiregime, bestående af cyclophosphamid 500 mg/m^2 og fludarabin 30 mg/m^2 , som skal administreres inden infusion af Tecartus. De anbefalede dage er på 5., 4. og 3. dagen inden infusion af Tecartus.

Akut lymfatisk leukæmi

Behandling består af en enkelt dosis til infusion, som indeholder en dispersion til infusion af CAR-positive, levedygtige T-celler i en beholder. Måldosis er 1×10^6 CAR-positive, levedygtige T-celler pr. kg legemsvægt, med et maksimum på 1×10^8 CAR-positive, levedygtige T-celler til patienter, der vejer 100 kg og derover.

Det anbefales, at Tecartus infunderes 2 til 14 dage efter gennemførelse af lymfocytdepleterende kemoterapi hos ALL-patienter. Tilgængeligheden af behandlingen skal bekræftes inden start af det lymfocytdepleterende behandlingsregime.

Forbehandling (lymfocytdeleterende kemoterapi) hos ALL-patienter

Et lymfocytdeleterende kemoterapiregime, bestående af cyclophosphamid 900 mg/m² over 60 minutter, som skal administreres inden infusion af Tecartus. Dette anbefales på 2. dagen inden infusion af Tecartus. Fludarabin 25 mg/m² over 30 minutter, som skal administreres inden infusion af Tecartus. De anbefalede dage er på 4., 3. og 2. dagen inden infusion af Tecartus.

Mantle celle lymfom og akut lymfatisk leukæmi

Præmedicinering

- For at minimere potentielle akutte infusionsreaktioner anbefales det, at patienter præmedicineres med paracetamol 500 til 1.000 mg administreret oralt og diphenhydramin 12,5 til 25 mg administreret intravenøst eller oralt (eller tilsvarende) cirka 1 time inden infusion.
- Profylaktisk anvendelse af systemiske kortikosteroider anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Monitorering inden infusion

- Hos nogle patienter i risikogrupperne, kan en udsættelse af infusionen med Tecartus være indiceret (se pkt. 4.4 Årsager til at udsætte behandling).

Monitorering efter infusion

- Patienterne skal monitoreres dagligt i de første 10 dage efter infusion for tegn og symptomer på potentielt CRS, neurologiske hændelser og andre toksiciteter. Læger skal overveje hospitalsindlæggelse i de første 10 dage efter infusion eller ved de første tegn/symptomer på CRS og/eller neurologiske hændelser.
- Efter de første 10 dage efter infusionen skal patienten monitoreres efter lægens skøn.
- Patienterne skal instrueres om at forblive nær (inden for 2 timers transport) af et kvalificeret behandlingscenter i mindst 4 uger efter infusion.

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter i alderen ≥ 65 år.

Patienter, som er seropositive for hepatitis B-virus (HBV), hepatitis C-virus (HCV) eller human immundefektvirus (hiv)

Der foreligger ingen fremstillingsdata for Tecartus til patienter med en positiv test for hiv, aktiv HBV eller aktiv HCV-infektion. Benefit/risk er derfor endnu ikke klarlagt hos denne population.

Pædiatrisk population

Tecartus' sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Tecartus er udelukkende til intravenøs anvendelse.

Tecartus må ikke udsættes for stråling. Anvend IKKE et leukocytdeleterende filter.

Inden administration skal det bekræftes, at patientens identitet matcher den entydige patientinformation på Tecartus infusionspose og kassette.

Administration

- Der må ikke anvendes et leukocytdeleterende filter.
- Tocilizumab og nødudstyr skal være til rådighed inden infusion og under monitoreringsperioden. I det ekstraordinære tilfælde at tocilizumab ikke er tilgængeligt grundet forsyningsvanskeligheder, som er anført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs oversigt over

forsyningsvanskeligheder, skal passende alternative foranstaltninger til behandling af CRS, i steder for tocilizumab, være tilgængelige før infusion.

- Udelukkende til autolog anvendelse, kontroller, at patient-ID'et matcher patientidentifikationerne på posen med Tecartus.
- Når slangerne er primet, administreres hele indholdet af posen med Tecartus inden for 30 minutter enten via almindeligt drop eller ved brug af en peristaltisk pumpe.

For udførlige instruktioner om klargøring, administration, utilsigtet eksponering og bortskaffelse af Tecartus, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kontraindikationer for lymfocytdepleterende kemoterapi skal overvejes.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

Kravene til sporbarhed for lægemidler til cellebaseret avanceret terapi skal gælde. For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn, batchnummer og navnet på den behandlede patient opbevares i 30 år.

Autolog anvendelse

Tecartus er udelukkende beregnet til autolog anvendelse og må ikke under nogen omstændigheder administreres til andre patienter. Inden infusion skal patientens identitet matche patientens identifikatorer på Tecartus-infusionposen og -kassetten. Tecartus må ikke administreres, hvis oplysningerne på den patientspecifikke kassetteetiket ikke matcher den tilsigtede patients identitet.

Generelt

Advarsler og forsigtighedsregler for lymfocytdepleterende kemoterapi skal tages i betragtning.

Monitorering efter infusion

Patienterne skal monitoreres dagligt i de første 10 dage efter infusion for tegn og symptomer på potentiel CRS, neurologiske hændelser og andre toksiciteter. Læger skal overveje hospitalsindlæggelse i de første 10 dage efter infusion eller ved de første tegn/symptomer på CRS og/eller neurologiske hændelser. Efter de første 10 dage efter infusionen, skal patienten monitoreres efter lægens skøn.

Patienterne skal tilrådes at blive i nærheden af et kvalificeret behandlingscenter i mindst 4 uger efter infusionen, og at søge øjeblikkelig lægehjælp i tilfælde af tegn eller symptomer på CRS eller neurologiske hændelser. Monitorering af vitale parametre og organfunktioner skal overvejes afhængig af reaktionens sværhedsgrad.

Årsager til at udsætte behandling

På grund af de risici, der er forbundet med behandling med Tecartus, skal infusion udsættes, hvis en patient har en af følgende tilstande:

- Vedvarende alvorlige bivirkninger (især lungereaktioner, hjertereaktioner eller hypotension), inklusive fra tidligere kemoterapibehandlinger.
- Aktiv ukontrolleret infektions- eller betændelsessygdom.
- Aktiv graft-versus-host disease (GvHD).

I nogle tilfælde kan behandlingen udsættes til efter administration af den lymfocytdepleterende kemoterapiregime. Hvis infusionen udsættes i mere end 2 uger, efter at patienten har fået lymfocytdepleterende kemoterapi, skal lymfocytdepleterende kemoterapi administreres igen (se pkt. 4.2).

Serologisk test

Screening for HBV, HCV og hiv skal foretages inden indsamling af celler til fremstilling af Tecartus (se pkt. 4.2).

Donation af blod, organ, væv og celler

Patienter i behandling med Tecartus, må ikke donere blod, organer, væv eller celler til transplantation.

Aktivt lymfom i centralnervesystemet (CNS)

Der foreligger ingen data for brug af dette lægemiddel hos patienter med aktiv CNS-lymfom defineret som hjernemetastaser bekræftet ved billedtagning. Hos ALL blev asymptomatiske patienter med et maksimum på CNS-2-sygdom (defineret som hvide blodlegemer $<5/\mu\text{l}$ i cerebrospinalvæske med tilstedeværelse af lymfoblaster) uden klinisk evidens for neurologiske ændringer behandlet med Tecartus, men data er begrænsede hos denne population. Tecartus benefit/risk er derfor ikke blevet klarlagt hos disse populationer.

Samtidig sygdom

Patienter med en anamnese med eller aktiv CNS-sygdom eller utilstrækkelig nyre-, lever-, lunge- eller hjertefunktion var udelukket fra studierne. Disse patienter er sandsynligvis mere følsomme over for konsekvenserne af de bivirkninger, der er beskrevet nedenfor, og kræver særlig opmærksomhed.

Cytokin release syndrom

Næsten alle patienter oplevede en vis grad af CRS. Alvorlig CRS, som kan være dødelig, blev observeret med Tecartus med en mediantid til symptomstart på 3 dage (interval: 1 til 13 dage). Patienterne skal monitoreres tæt for tegn eller symptomer på disse hændelser, såsom høj feber, hypotension, hypoksi, kulderystelser, takykardi og hovedpine (se pkt. 4.8). CRS skal behandles efter lægens skøn, baseret på patientens kliniske tilstand og i henhold til CRS-behandlingsalgoritmen, der er angivet i Tabel 1.

Diagnosticering af CRS kræver udelukkelse af andre årsager til systemisk inflammatorisk respons, herunder infektion.

Behandling af cytokin release syndrom forbundet med Tecartus

Der skal være mindst 1 dosis tocilizumab en interleukin-6 (IL-6) receptorhæmmer pr. patient til stede, som skal være tilgængelig for administration inden infusion af Tecartus. Det kvalificerede behandlingscenter skal have adgang til en ekstra dosis tocilizumab inden for 8 timer efter hver tidligere dosis. I det ekstraordinære tilfælde at tocilizumab ikke er tilgængeligt grundet forsyningsvanskeligheder, som er anført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs oversigt over forsyningsvanskeligheder, skal passende alternative foranstaltninger til behandling af CRS, i stedet for tocilizumab, være tilgængelige før infusion.

Behandlingsalgoritmer er blevet udviklet for at modvirke nogle af CRS-symptomerne, som patienter i behandling med Tecartus kan opleve. Disse inkluderer anvendelse af tocilizumab eller tocilizumab og kortikosteroider, som opsummeret i Tabel 1. Patienter, der oplever CSR af grad 2 eller højere (f.eks. hypotension, reagerer ikke på væsker, eller hypoksi, der kræver supplerende oxygenering), skal monitoreres med kontinuerlig kardiel telemetri og pulsoximetri. For patienter, der oplever svær CRS, skal det overvejes at foretage et ekkokardiogram for at vurdere hjertefunktionen. Ved svær eller livstruende CRS skal intensiv understøttende behandling overvejes.

CRS vides at være forbundet med organsvigt (f.eks. lever, nyrer, hjerte og lunger). Endvidere kan forværring af tilgrundliggende organpatologier forekomme i forbindelse med CRS. Patienter med signifikant kardiell dysfunktion skal behandles med standarder for kritisk behandling, og foranstaltninger som f.eks. ekkokardiografi skal overvejes. I nogle tilfælde kan makrofag aktiveringssyndrom (MAS) og hæmfagocytisk lymfocytose (HLH) forekomme i forbindelse med CRS.

Evaluering for hæmfagocytisk lymfocytose/makrofag aktiveringssyndrom (HLH/MAS) skal overvejes hos patienter med alvorlig CRS, eller CRS der ikke reagerer på behandling.

Tecartus fortsætter med at ekspandere og vedvare efter administration af tocilizumab og kortikosteroider. Antagonister for tumornekrosefaktor (TNF) anbefales ikke til behandling af CRS forbundet med Tecartus.

Tabel 1 Vejledning til bedømmelse og behandling af CRS

Grad af CRS (a)	Tocilizumab	Kortikosteroider
Grad 1 Symptomer kræver kun symptomatisk behandling (f.eks. feber, kvalme, træthed, hovedpine, myalgi, utilpashed).	Hvis der ikke ses forbedring efter 24 timer, administreres tocilizumab 8 mg/kg intravenøst i løbet af 1 time (må ikke overstige 800 mg).	I/A
Grad 2 Symptomer kræver og reagerer på moderat indgriben. Iltbehov er mindre end 40 % FiO ₂ eller hypotension er responsiv over for væske, eller en lavdosis af én vasopressor, eller grad 2 organtoksicitet (b).	Administrér tocilizumab (c) 8 mg/kg intravenøst over 1 time (højest 800 mg). Gentag tocilizumab hver 8. time efter behov, hvis ikke responsiv over for intravenøse væsker eller øgning af supplerende ilt. Begræns til maksimum 3 doser inden for 24 timer; i alt maksimum 4 doser, hvis der ikke ses forbedring af tegn og symptomer på CRS, eller, hvis der ikke ses respons på anden eller efterfølgende doser af tocilizumab, skal der overvejes alternative foranstaltninger til behandling af CRS. Seponér tocilizumab, hvis der ses forbedring.	Behandl som grad 3, hvis der ikke ses forbedring inden for 24 timer efter start af tocilizumab. Hvis der ses forbedring, nedtrap kortikosteroider og behandl som grad 1.
Grad 3 Symptomer kræver og reagerer på aggressiv indgriben. Iltbehov større end eller svarende til 40 % FiO ₂ eller hypotension der kræver en højdosis eller flere forskellige vasopressorer, eller grad 3 organtoksicitet, eller grad 4 transaminitis.	Som grad 2	Administrér methylprednisolon 1 mg/kg intravenøst to gange dagligt eller tilsvarende dexamethason (f.eks. 10 mg intravenøst hver 6. time) indtil grad 1, nedtrap derefter kortikosteroider. Hvis der ses forbedring, behandl som grad 2. Hvis der ikke ses forbedring, behandl som grad 4.

Grad af CRS (a)	Tocilizumab	Kortikosteroider
Grad 4 Livstruende symptomer. Krav om ventilationsstøtte eller kontinuerlig venovenøs hæmodialyse, eller grad 4 organtoksicitet (med undtagelse af transaminitis).	Som grad 2	Administrér methylprednisolon 1000 mg intravenøst dagligt i 3 dage. Hvis der ses forbedring, nedtrap kortikosteroider og behandl som grad 3. Overvej andre immunsupprimerende midler, hvis der ikke ses bedring.

I/A = ikke aktuelt

(a) Lee et al 2014.

(b) Se Tabel 2 for behandling af neurologiske hændelser.

(c) Se produktresuméet for tocilizumab for nærmere oplysninger.

Neurologiske hændelser

Svære neurologiske hændelser, også kaldet immuneffektor-celleassocieret neurotoksicitetssyndrom (ICANS), er blevet observeret hos patienter behandlet med Tecartus, og de kan være livstruende eller dødelige. Mediantiden til symptomstart var 7 dage (interval: 1 til 262 dage) efter infusion med Tecartus (se pkt. 4.8).

Patienter, der oplever neurologisk toksicitet/ICANS af grad 2 eller højere skal monitoreres med kontinuerlig kardiell telemetri og pulsoximetri. Giv intensiv understøttende behandling for alvorlige eller livstruende neurologisk toksicitet/ICANS. Ikke-sederende antiepileptisk medicin skal overvejes som klinisk indiceret for bivirkninger af grad 2 eller højere. Behandlingsalgoritmer er blevet udviklet for at modvirke de neurologiske hændelser, som opleves af patienter i behandling med Tecartus. Disse inkluderer anvendelse af tocilizumab (i tilfælde af samtidig CRS) og/eller kortikosteroider til behandling af moderate, alvorlige eller livstruende neurologiske hændelser, som opsummeret i Tabel 2.

Tabel 2 Vejledning til bedømmelse og behandling af neurologiske hændelser/ICANS

Bedømmelse af grad	Samtidig CRS	Ingen samtidig CRS
Grad 2	Administrér tocilizumab som anført i Tabel 1 til behandling af grad 2 CRS. Hvis der ikke ses forbedring inden for 24 timer efter start af tocilizumab, administreres dexamethason 10 mg intravenøst hver 6. time, indtil hændelsen er grad 1 eller lavere, derefter nedtrappes kortikosteroider. Seponér tocilizumab, hvis der ses forbedring. Hvis der ikke ses forbedring, behandl som grad 3.	Administrér dexamethason 10 mg intravenøst hver 6. time, indtil hændelsen er grad 1 eller lavere. Hvis der ses forbedring, nedtrap kortikosteroider
	Overvej ikke-sederende antiepileptisk medicin (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse.	
Grad 3	Administrér tocilizumab som anført i Tabel 1 til behandling af grad 2 CRS. Administrér endvidere dexamethason 10 mg intravenøst med den første dosis tocilizumab og gentag dosen hver 6. time. Fortsæt brug af dexamethason indtil hændelsen er grad 1 eller lavere, nedtrap derefter kortikosteroider. Hvis der ses forbedring, seponeres tocilizumab og der behandles som grad 2. Hvis der stadig ikke ses forbedring, behandl som grad 4.	Administrér dexamethason 10 mg intravenøst hver 6. time. Fortsæt brug af dexamethason indtil hændelsen er grad 1 eller lavere, nedtrap derefter kortikosteroider. Hvis der ikke ses forbedring, behandl som grad 4.
	Overvej ikke-sederende antiepileptisk medicin (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse.	

Bedømmelse af grad	Samtidig CRS	Ingen samtidig CRS
Grad 4	Administrér tocilizumab som anført i Tabel 1 til behandling af grad 2 CRS. Administrér methylprednisolon 1.000 mg intravenøst dagligt med den første dosis tocilizumab og fortsæt methylprednisolon 1.000 mg intravenøst dagligt i yderligere 2 dage. Hvis der ses forbedring, behandl som grad 3. Overvej andre immunsupprimerende midler, hvis der ikke ses bedring.	Administrér methylprednisolon 1.000 mg intravenøst dagligt i 3 dage. Hvis der ses forbedring, behandl som grad 3. Overvej andre immunsupprimerende midler, hvis der ikke ses bedring.
	Overvej ikke-sederende antiepileptisk medicin (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse.	

Infektioner og febril neutropeni

Svære infektioner, som kan være livstruende, er blevet observeret til at være meget almindelige med Tecartus (se pkt. 4.8).

Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på infektion før, under og efter infusion og behandles derefter. Profylaktiske antibiotika skal administreres i henhold til institutionens standard retningslinjer.

Febril neutropeni er blevet observeret hos patienter efter infusion med Tecartus (se pkt. 4,8) og kan forekomme samtidig med CRS. I tilfælde af febril neutropeni evalueres for infektion, og der behandles med bredspektret antibiotika, væsker og anden understøttende behandling efter medicinsk behov.

Livstruende og dødelige opportunistiske infektioner, herunder disseminerede svampeinfektioner og viral reaktivering (f.eks. HHV-6 og progressiv multifokal leukoencefalopati) er blevet rapporteret hos immunsupprimerede patienter. Muligheden for disse infektioner bør overvejes hos patienter med neurologiske hændelser, og der skal foretages passende diagnostiske evalueringer.

Viral reaktivering

Viral reaktivering, f.eks. reaktivering af hepatitis B-virus (HBV), kan forekomme hos patienter, som behandles med lægemidler rettet mod B-celler, og kan medføre fulminant hepatitis, leversvigt og død.

Vedvarende cytopenier

Patienter kan udvise cytopenier i flere uger efter lymfocytdepleterende kemoterapi og infusion af Tecartus, og skal behandles i henhold til standard retningslinjer. Vedvarende cytopenier af grad 3 eller højere efter infusion af Tecartus forekom meget almindeligt og inkluderede trombocytopeni, neutropeni og anæmi (se pkt. 4.8). Patientens blodtal skal monitoreres efter infusion af Tecartus.

Hypogammaglobulinæmi

B-celle aplasi, som forårsager hypogammaglobulinæmi, kan forekomme hos patienter, som modtager behandling med Tecartus. Hypogammaglobulinæmi blev meget almindeligt observeret hos patienter behandlet med Tecartus (se pkt. 4.8). Hypogammaglobulinæmi gør patienter prædisponerede for infektioner. Efter behandling med Tecartus bør immunglobulinniveauer monitoreres og behandles ved at følge infektionsforholdsregler, anvende antibiotikum-profylakse og immunglobulinsubstitution i tilfælde af tilbagevendende infektioner og skal foretages i henhold til standard retningslinjer.

Overfølsomhedsreaktioner

Alvorlige overfølsomhedsreaktioner, inklusive anafylaksi, kan forekomme på grund af DMSO eller residualgentamicin i Tecartus.

Sekundære maligniteter

Patienter i behandling med Tecartus kan udvikle sekundære maligniteter. Patienter skal monitoreres hele livet for sekundære maligniteter. Hvis der opstår en sekundær malignitet, kontakt virksomheden for at få instruktioner i hvilke patientprøver, der skal indsamles til testning.

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS, som kan være alvorlig, er lejlighedsvist blevet observeret. For at mindske risikoen for TLS skal patienter med forhøjet urinsyre eller høj tumorbyrde gives allopurinol eller en alternativ profylakse, inden infusion af Tecartus. Tegn og symptomer på TLS skal monitoreres, og hændelser behandles i overensstemmelse med standard retningslinjer.

Tidligere stamcelletransplantation (GvHD)

Det anbefales ikke, at patienter, som har fået en allogen stamcelletransplantation og lider af aktiv akut eller kronisk GvHD, får behandling på grund af den potentielle risiko for, at Tecartus forværrer GvHD.

Tidligere behandling med anti-CD19-behandling

Tecartus anbefales ikke, hvis patienten har recidiv af CD19-negativ sygdom efter tidligere anti-CD19-behandling.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder 300 mg natrium pr. infusion, svarende til 15 % af den af WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse på 2 g natrium for en voksen.

Langsigtet opfølgning

Det forventes, at patienter tilmeldes et register, hvor de vil blive fulgt for at opnå en bedre forståelse for den langsigtede sikkerhed og virkning af Tecartus.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Profylaktisk brug af systemiske kortikosteroider kan forstyrre aktiviteten af Tecartus. Profylaktisk brug af systemiske kortikosteroider anbefales derfor ikke før infusion (se pkt. 4.2).

Administration af kortikosteroider iht. retningslinjerne for behandling af toksicitet påvirker ikke udvidelsen og vedholdenheden af CAR T-celler.

Levende vacciner

Sikkerheden af immunisering med levende virusvacciner under eller efter behandling med Tecartus er ikke blevet undersøgt. Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales vaccination med levende virusvacciner ikke i mindst 6 uger inden start af lymfocytdepleterende kemoterapi, under behandling med Tecartus og før genetablering af immunfunktion efter behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

Graviditetsstatus hos kvinder i den fertile alder skal bekræftes inden start af behandling med Tecartus.

Se ordinationsoplysningerne for lymfocytdepleterende kemoterapi for information om behovet for effektiv kontraseption hos patienter, som modtager den lymfocytdepleterende kemoterapi.

Der foreligger ikke tilstrækkelige eksponeringsdata til at give en anbefaling vedrørende varigheden af kontraseption efter behandling med Tecartus.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data vedrørende effekten af Tecartus på fertilitet. Effekten på fertilitet hos hun- og handyr er ikke blevet undersøgt i dyreforsøg.

Graviditet

Der er ingen tilgængelige data vedrørende anvendelse af Tecartus til gravide kvinder. Der er ikke udført dyreforsøg vedrørende reproduktions- og udviklingstoksicitet med Tecartus med henblik på at vurdere, om det kan forårsage fosterskade, hvis det administreres til en gravid kvinde (se pkt. 5.3).

Det vides ikke, om Tecartus kan overføres til fosteret. Baseret på virkningsmekanismen kan de transducerede celler, hvis de krydser placenta, forårsage fostertoksicitet, inklusive B-celle lymfopeni. Tecartus anbefales derfor ikke til gravide kvinder, eller til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender kontraseption. Gravide kvinder skal informeres om de potentielle risici for fosteret. Graviditet efter behandling med Tecartus skal diskuteres med den behandlende læge.

Det skal overvejes at vurdere immunglobulinniveauer og B-celler hos nyfødte børn født af kvinder behandlet med Tecartus.

Amning

Det er ukendt, om Tecartus udskilles i human mælk eller overføres til det ammede spædbarn. Kvinder, som ammer, skal underrettes om den potentielle risiko for børn, som ammes.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tecartus påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

På grund af muligheden for neurologiske hændelser, inklusive ændret mentaltilstand eller krampeanfald, må patienterne ikke føre motorkøretøj eller betjene tunge eller potentielt farlige maskiner i mindst 8 uger efter infusionen, eller indtil de neurologiske hændelser er væk.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Mantle celle lymfom

De sikkerhedsdata, der er beskrevet i dette afsnit, afspejler eksponering for Tecartus i ZUMA-2, et fase 2 studie, hvor i alt 82 patienter med recidiveret/refraktært MCL fik en enkelt dosis CAR-positive levedygtige T-celler (2×10^6 eller $0,5 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-celler/kg) baseret på en anbefalet dosis, der var vægtbaseret.

De mest signifikante og hyppigst forekommende bivirkninger var CRS (91 %), infektioner (55 %) og encefalopati (51 %).

Alvorlige bivirkninger forekom hos 56 % af patienterne. De mest almindelige alvorlige bivirkninger inkluderede encefalopati (26 %), infektioner (28 %) og cytokin release syndrom (15 %).

Bivirkninger af grad 3 eller højere forekom hos 67 % af patienterne. De mest almindelige grad 3 eller højere ikke-hæmatologiske bivirkninger inkluderede infektioner (34 %) og encefalopati (24 %). De mest almindelige grad 3 eller højere hæmatologiske bivirkninger inkluderede neutropeni (99 %), leukopeni (98 %), lymfopeni (96 %), trombocytopeni (65 %) og anæmi (56 %).

Akut lymfatisk leukæmi

De sikkerhedsdata, der er beskrevet i dette afsnit, afspejler eksponering for Tecartus i ZUMA-3, et fase 1/2-studie, hvor i alt 100 patienter med recidiveret/refraktært B-celleprækursor ALL fik en enkelt dosis CAR-positive, levedygtige T-celler ($0,5 \times 10^6$, 1×10^6 eller 2×10^6 anti-CD19 CAR T-celler/kg) baseret på en anbefalet dosis, der var vægtbaseret.

De mest signifikante og hyppigst forekommende bivirkninger var CRS (91 %), encefalopati (57 %) og infektioner (41 %).

Alvorlige bivirkninger forekom hos 70 % af patienterne. De mest almindelige alvorlige bivirkninger inkluderede CRS (25 %), infektioner (22 %) og encefalopati (21 %).

Bivirkninger af grad 3 eller højere forekom hos 76 % af patienterne. De mest almindelige grad 3 eller højere ikke-hæmatologiske bivirkninger inkluderede infektioner (27 %), CRS (25 %) og encefalopati (22 %).

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne beskrevet i dette afsnit blev identificeret hos i alt 182 patienter eksponeret for Tecartus i to kliniske pivotale multicenterstudier ZUMA-2 (n=82) og ZUMA-3 (n=100). Reaktionen er anført efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheder defineres som: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$). Inden for hver hyppighedsgruppering vises bivirkningerne efter aftagende sværhedsgrad.

Tabel 3 Bivirkninger identificeret med Tecartus

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme		
	Meget almindelig	Uspecificerede patogene infektioner Bakterielle infektioner Svampeinfektioner Virale infektioner
Blod og lymfesystem		
	Meget almindelig	Leukopeni ^a Neutropeni ^a Lymfopeni ^a Trombocytopeni ^a Anæmi ^a Febril neutropeni
	Almindelig	Koagulopati
Immunsystemet		
	Meget almindelig	Cytokin release syndrom ^b Hypogammaglobulinæmi
	Almindelig	Overfølsomhed Hæmfagocytisk lymfocytose
Metabolisme og ernæring		
	Meget almindelig	Hypofosfatæmi ^a Nedsat appetit Hypomagnesiæmi Hyperglykæmi ^a
	Almindelig	Hypoalbuminæmi ^a Dehydrering

Systemorganklasse	Hypighed	Bivirkninger
Psykiske forstyrrelser		
	Meget almindelig	Delirium Angst Søvnløshed
Nervesystemet		
	Meget almindelig	Encefalopati Tremor Hovedpine Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS ^{b, c}) Afasi Svimmelhed Neuropati
	Almindelig	Krampeanfald Ataksi Øget intrakranielt tryk
Hjerte		
	Meget almindelig	Takykardier Bradykardier
	Almindelig	Ikke-ventrikulære arytmier
Vaskulære sygdomme		
	Meget almindelig	Hypotension Hypertension Blødning
	Almindelig	Trombose
Luftveje, thorax og mediastinum		
	Meget almindelig	Hoste Dyspnø Pleuraekssudat Hypoxi
	Almindelig	Respirationssvigt Lungeødem
Mave-tarm-kanalen		
	Meget almindelig	Kvalme Diarré Forstoppelse Mavesmerter Opkastning Smerter i munden
	Almindelig	Mundtørhed Dysfagi
Hud og subkutane væv		
	Meget almindelig	Udslæt Hudlidelse
Knogler, led, muskler og bindevæv		
	Meget almindelig	Muskuloskeletale smerter Motorisk dysfunktion
Nyrer og urinveje		
	Meget almindelig	Nyreinsufficiens
	Almindelig	Nedsat urinproduktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
	Meget almindelig	Ødem Træthed Pyreksi Smerter Kulderystelser
	Almindelig	Infusionsrelateret reaktion
Øjne		
	Almindelig	Nedsat syn

Systemorganklasse	Hyppeghed	Bivirkninger
Undersøgelser		
	Meget almindelig	Forhøjet alanin-aminotransferase ^a Forhøjet urinsyre i blodet ^a Forhøjet aspartat-aminotransferase ^a Hypokalcæmi ^a Hyponatriæmi ^a Forhøjet direkte bilirubin ^a Hypokaliæmi ^a
	Almindelig	Forhøjet bilirubin ^a
Kun cytopenier, som resulterede i (i) nye eller forværrede kliniske sequelae, eller (ii) som krævede behandling eller (iii) justering af den aktuelle behandling, er medtaget i tabel 3.		
^a Hyppeghed baseret på grad 3 eller højere laboratorieparameter.		
^b Se afsnittet Beskrivelse af udvalgte bivirkninger.		
^c Hyppegheden af ICANS er estimeret ud fra hændelser indberettet efter markedsføring.		
ZUMA-2 dataafskæring: 24. juli 2021; ZUMA-3 dataafskæring: 23. juli 2021		

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger fra ZUMA-2 og ZUMA-3 (n=182)

Cytokin release syndrom

CRS forekom hos 91 % af patienterne. Tyve procent (20 %) af patienterne oplevede CRS af grad 3 eller højere (alvorlige eller livstruende). Mediantiden til symptomstart var 3 dage (mellem 1 og 13 dage) og medianvarigheden var 9 dage (interval: 1 til 63 dage). Syvoghalvfems (97 %) af patienterne kom sig over CRS.

De mest almindelige tegn eller symptomer forbundet med CRS blandt de patienter, som fik CRS, inkluderede pyreksi (94 %), hypotension (64 %), hypoxi (32 %), kulderystelser (31 %), takykardi (27 %), sinus takykardi (23 %), hovedpine (22 %), træthed (16 %) og kvalme (13 %). Alvorlige bivirkninger, der kan være forbundet med CRS, inkluderede hypotension (22 %), pyreksi (15 %), hypoxi (9 %), takykardi (3 %), dyspnø (2 %) og sinus takykardi (2 %). Se pkt. 4.4 for vejledning vedrørende monitorering og behandling.

Neurologiske hændelser og bivirkninger

Neurologiske hændelser forekom hos 69 % af patienterne. Toogtredive procent (32 %) af patienterne oplevede grad 3 eller højere (alvorlige eller livstruende) bivirkninger. Mediantiden til symptomstart var 7 dage (mellem 1 og 262 dage). Neurologiske hændelser gik over for 113 ud af 125 patienter (90,4 %) med en medianvarighed på 12 dage (interval: 1 til 708 dage). Tre patienter havde vedvarende neurologiske hændelser på tidspunktet for dødsfald, herunder én patient med en rapporteret hændelse af alvorlig encefalopati og en anden patient med en rapporteret hændelse af alvorlig konfusion. De resterende vedvarende neurologiske hændelser var grad 2. Treoghalvfems procent af alle behandlede patienter oplevede den første CRS- eller neurologiske hændelse inden for de første 7 dage efter infusion med Tecartus.

De mest almindelige neurologiske hændelser, herunder ICANS, udgjorde tremor (32 %), sindsforvirring (27 %), encefalopati (27 %), afasi (21 %) og agitation (11 %). Alvorlige bivirkninger, herunder encefalopati (15 %), afasi (6 %), sindsforvirring (5 %) og alvorlige tilfælde af cerebralt ødem, som kan være letale, er forekommet hos patienter behandlet med Tecartus. Se pkt. 4.4 for vejledning vedrørende monitorering og behandling.

Febril neutropeni og infektioner

Febril neutropeni blev observeret hos 12 % af patienterne efter infusion af Tecartus. Infektioner forekom hos 87 af de 182 patienter, der blev behandlet med Tecartus i ZUMA-2 og ZUMA-3. Infektioner af grad 3 eller højere (alvorlig, livstruende eller dødelige) forekom hos 30 % af patienterne, herunder uspecificerede patogener, bakterielle, svampe- og virale infektioner hos hhv. 23 %, 8 %, 2 % og 4 % af patienterne. Se pkt. 4.4 for vejledning vedrørende monitorering og behandling.

Langvarige cytopenier

Cytopenier er meget almindelige efter tidligere lymfocytdeleterende kemoterapi og behandling med Tecartus.

Langvarig (som stadig er til stede efter dag 30 eller med start på dag 30 eller senere) grad 3 eller højere cytopenier forekom hos 48 % af patienterne og inkluderede neutropeni (34 %), trombocytopeni (27 %) og anæmi (15 %). Se pkt. 4.4 for vejledning vedrørende behandling.

Hypogammaglobulinæmi

Hypogammaglobulinæmi forekom hos 12 % af patienterne. Hypogammaglobulinæmi af grad 3 eller højere forekom hos 1 % af patienterne. Se pkt. 4.4 for vejledning vedrørende behandling.

Immunogenicitet

Immunogeniciteten af Tecartus er blevet undersøgt ved hjælp af *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* (ELISA) til detektion af antistoffer mod FMC63, som er det oprindelige antistof af anti-CD19 CAR. Til dags dato er anti-CD19 CAR T-celle antistof immunogenicitet ikke blevet observeret hos MCL-patienterne. Baseret på en indledende screeningsassay testede 17 patienter i ZUMA-2, på alle testede tidspunkter, positive for antistoffer. En ortogonal cellebaseret assay til bekræftelse påviste imidlertid, at alle 17 patienter i ZUMA-2 var antistof-negative på alle testede tidspunkter. Baseret på en indledende screeningsassay, testede 16 personer i ZUMA-3, på alle testede tidspunkter, positive for antistoffer. Blandt patienterne med evaluerbare prøver til testningsbekræftelse, blev to patienter bekræftet at være antistofpositive efter behandling. En af de to patienter havde et bekræftet positivt antistofresultat ved måned 6. Den anden patient havde et bekræftet positivt antistofresultat ved genbehandlingsdag 28 og ved måned 3. Der er ingen evidens for, at kinetikken ved den indledende ekspansion, CAR T-cellefunktion og vedholdenhed for Tecartus eller sikkerheden og virkningen af Tecartus blev ændret hos disse patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.**

4.9 Overdosering

Der foreligger ingen data vedrørende tegn på overdosering med Tecartus.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XL06.

Virkningsmekanisme

Tecartus, en genetisk modificeret autolog T-celle immunterapi målrettet mod CD19, der binder til kræftceller, som udtrykker CD19, og til normale B-celler. Når anti-CD19 CAR T-cellerne binder til kræftcellerne, som udtrykker CD19, aktiverer de co-stimulerende domæner CD28 og CD3-zeta downstream signaleringsveje, som medfører T-celle-aktivering, proliferation, erhvervelse af effektorfunktioner samt udskillelse af inflammatoriske cytokiner og kemokiner. Denne signaleringsskaskade fører til nekrose af celler, som udtrykker CD19.

Farmakodynamisk virkning

I både ZUMA-2 og ZUMA-3, efter infusion af Tecartus, blev det farmakodynamiske respons evalueret over et 4-ugers interval ved at måle forbigående forhøjelse af cytokiner, kemokiner og andre

molekyler i blodet. Niveauer af cytokiner og kemokiner, såsom IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , interferon-gamma (IFN- γ) og IL-2 receptor alfa blev analyseret. Peakværdier blev generelt observeret inden for de første 8 dage efter infusion, og niveauerne vendte generelt tilbage til *baseline* inden for 28 dage.

Som følge af Tecartus' virkning på målcellerne uden for tumoren kan en periode med B-celle aplasi efter behandling forekomme.

Translationsanalyser udført for at identificere forbindelser mellem cytokinniveauer og forekomsten af CRS eller neurologiske hændelser viste, at højere niveauer (peakværdi og AUC ved 1 måned) af flere blodanalytter, herunder IL-6, IL-10 og TNF- α , var forbundet med neurologiske hændelser af grad 3 eller højere og CRS af grad 3 eller højere.

Klinisk virkning og sikkerhed

Recidiveret eller refraktær MCL: ZUMA-2

Tecartus' virkning og sikkerhed hos voksne patienter med recidiveret eller refraktær MCL, som tidligere havde fået kemoterapi indeholdende antracyclin eller bendamustin, et anti-CD20 antistof og en Brutons tyrosinkinasehæmmer (BTKi) (ibrutinib eller acalabrutinib), blev evalueret i et fase 2 enkeltarmet, ublindt multicenterstudie. Egnede patienter havde også sygdomsprogression efter det sidste behandlingsregime eller refraktær sygdom over for den seneste behandling. Patienter med aktive eller alvorlige infektioner, tidligere allogene hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT), detekterbare kræftceller i rygmærsvæsken eller hjernemetastaser samt en anamnese med lymfom i CNS eller CNS-sygdomme var uegnede. I ZUMA-2 blev i alt 74 patienter indrullet (dvs. leukafereret) og 68 af disse patienter blev behandlet med Tecartus. Tre patienter fik ikke Tecartus på grund af en fejl under fremstillingen. To andre patienter blev ikke behandlet på grund af progressiv sygdom (død) efter leukaferese. En patient blev ikke behandlet med Tecartus efter at have fået lymfocytdepleterende kemoterapi på grund af igangværende aktiv atrieflimren. Det fulde analysesæt (FAS) var defineret som alle patienter, som gennemgik leukaferese. En sammenfatning af patienternes karakteristika ved *baseline* er anført i tabel 4.

Tabel 4 Sammenfatning af karakteristika ved *baseline* for ZUMA-2

Kategori	Alle leukaferesebehandlede (FAS) (N=74)
<i>Alder (år)</i>	
Median (min., maks.)	65 (38, 79)
≥ 65	58 %
Mænd	84 %
Mediant antal tidligere behandlinger (min., maks.)	3 (1, 5)
<i>Recidiveret/refraktær undergruppe</i>	
Recidiveret efter auto-SCT	42 %
Refraktær frem til sidste MCL-behandling	39 %
Refraktær efter sidste MCL-behandling	19 %
Patienter med sygdomsstadie IV	86 %
Patienter med involvering af knoglemarv	51 %
<i>Morfologiske karakteristika</i>	
Klassisk MCL	54 %
Blastoid MCL	26 %
Andet	1 %
Ikke kendt	19 %

Kategori	Alle leukaferebehandlede (FAS) (N=74)
<i>Fik overlappende behandling</i>	
Ja	38 %
Nej	62 %
<i>Ki-67 IHC iht. centralt laboratorium</i>	
N	49
Median	65 %
Auto-SCT, autolog stamcelletransplantation; IHC, immunhistokemi; Maks., maksimum; MCL, mantle celle lymfom; Min., minimum.	

Tecartus blev administreret til patienterne som en enkelt intravenøs infusion med en måldosis på 2×10^6 anti-CD19 CAR T-celler/kg (maksimum tilladte dosis: 2×10^8 celler) efter lymfocytdeleterende kemoterapibehandling med 500 mg/m^2 intravenøs cyclophosphamid og 30 mg/m^2 intravenøs fludarabin, begge administreret på 5., 4. og 3. dagen inden behandling. Overlappende terapi mellem leukafere og lymfocytdeleterende kemoterapi var tilladt for at kontrollere sygdomsbyrden.

Hos patienter behandlet med Tecartus var mediantiden fra leukafere til produktfrigivelse 13 dage (interval: 9 til 20 dage) og mediantiden fra leukafere til infusion med Tecartus var 27 dage (interval: 19 til 74 dage med undtagelse af én afviger på 134 dage). Mediandosis var $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-celler/kg. Alle patienterne fik infusion med Tecartus på dag 0 og var indlagt på hospitalet indtil mindst dag 7.

Det primære endepunkt var samlet responsrate (ORR) som bestemt ved Lugano 2014 kriteriet af et uafhængigt udvalg. Sekundære endepunkter inkluderede varighed af responset (DOR), samlet overlevelse (OS), progressionsfri overlevelse (PFS) og sværhedsgrad af bivirkninger.

Til den primære analyse bestod analysesættet, der blev defineret a priori, af de første 60 patienter behandlet med Tecartus, som blev evalueret for respons 6 måneder efter sygdomsvurderingen ved uge 4 efter infusion af Tecartus. I dette analysesæt på 60 patienter var ORR 93 % med en CR-rate på 67 %. ORR var betydelig højere end den præspecificerede historiske kontrolrate på 25 % ved en 1-sidet signifikansniveau på 0,025 ($p < 0,0001$).

Den opdaterede 24-måneders opfølgingsanalyse af virkning blev udført med det modificerede *intent to treat* (mITT)-analysesæt, der bestod af 68 patienter med Tecartus. I den 24-måneders opfølgingsanalyse var ORR- og CR-raterne hos de 68 patienter i mITT-analysesættet hhv. 91 % og 68 %.

Resultaterne i FAS fra både den primære analyse og den 24-måneders opfølgingsanalyse vises i tabel 5.

Tabel 5 Sammenfatning af resultaterne for effekt for ZUMA-2

Kategori	Alle leukaferebehandlede ^a (FAS) (N = 74)	
	Primær analyse	24-måneders opfølgning
Objektiv responsrate (ORR), n (%) [95 % KI]	62 (84 %) [73,4; 91,3]	62 (84 %) [73,4; 91,3]
CR n (%) [95 % KI]	44 (59 %) [47,4; 70,7]	46 (62 %) [50,1; 73,2]
PR n (%) [95 % KI]	18 (24 %) [15,1; 35,7]	16 (22 %) [12,9; 32,7]
Varighed af respons (DOR) ^b		
Median i måneder [95 % KI]	NR [10,4; NE]	28,2 (13,5; 47,1)

Kategori	Alle leukafereserede ^a (FAS) (N = 74)	
	Primær analyse	24-måneders opfølgning
Interval ^c i måneder	0,0+; 35,0+	0,0+; 53,0+
Vedvarende respons, CR+PR, CR, n (%) ^d	32 (43 %), 30 (41 %)	25 (34 %), 25 (34 %)
Progressionsfri overlevelse		
Median, måneder [95 % KI]	16,2 [9,9; NE]	24,0 (10,1; 48,2)
Samlet overlevelse		
Median, måneder [95 % KI]	NR [24,6; NE]	47,4 (24,6; NE)
OS efter 6 måneder (%) [95 % KI]	83,6 [72,9; 90,3]	83,6 [72,9; 90,3]
OS efter 12 måneder (%) [95 % KI]	76,6 [65,1; 84,8]	76,7 [65,3; 84,8]
OS efter 24 måneder (%) [95 % KI]	66,5 [52,8; 77,1]	63,0 [50,9; 70,3]
OS efter 30 måneder (%) [95 % KI]	Ikke relevant	56,2 (44,1; 66,7)
OS efter 36 måneder (%) [95 % KI]	Ikke relevant	53,9 (41,5; 64,8)
OS efter 54 måneder (%) [95 % KI]	Ikke relevant	38,7 (24,8; 52,4)
Medianopfølgning i måneder (min., maks.)	16,8 [7,2; 37,6]	36,6 (27,3; 57,0)

KI, konfidensinterval; CR, komplet remission; FAS, fuldt analysesæt; NE, kan ikke estimeres; NR, ikke nået; OS, samlet overlevelse; PR, delvist respons.

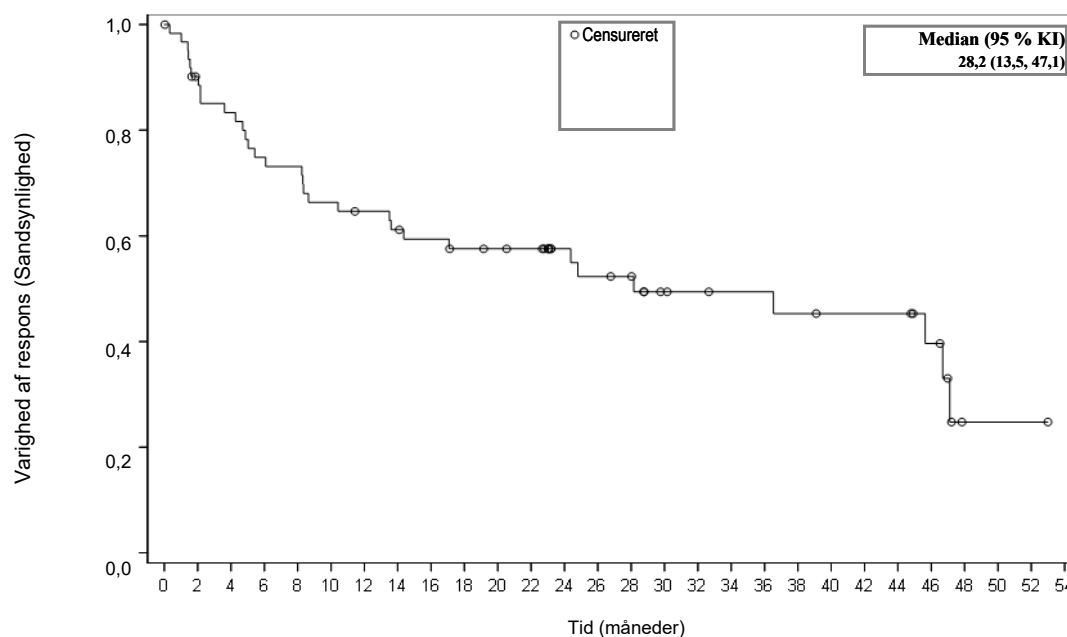
a Af de 74 patienter, som blev indrullet (*dvs.* leukafereseret), fik 69 patienter lymfocytdepleterende kemoterapi, og 68 patienter fik Tecartus.

b Blandt alle respondenter. DOR måles fra datoen for første objektive respons til datoen for progression eller død.

c Et + tegn angiver en censureret værdi.

d Ved afskæringsdatoen. Procenter er beregnet vha. det samlede antal patienter i analysesættet som nævneren.

Figur 1 Kaplan Meier DOR i FAS



Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Tecartus i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af MCL (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Recidiveret eller refraktært B-celleprækursor ALL: ZUMA-3

Et ublindet, fase 2-multicenterforsøg vurderede Tecartus' virkning og sikkerhed hos voksne patienter med recidiveret eller refraktært B-celleprækursor ALL. Recidiveret eller refraktært blev defineret som en af følgende: Primær refraktær; første recidiv efter remission varende ≤ 12 måneder; recidiv eller refraktær efter andenlinje- eller højere behandling; recidiv eller refraktær efter allogenetisk stamcelletransplantation (allo-SCT) (forudsat at transplantationen skete ≥ 100 inden deltagelse og at der ikke blev taget immunsupprimerende lægemidler ≤ 4 uger inden deltagelse). Studiet ekskluderede patienter med aktive eller alvorlige infektioner, aktiv *graft-versus-host* sygdom og en anamnese med CNS-sygdomme. Patienter med en CNS 2-sygdom uden klinisk evidens på neurologiske ændringer var kvalificerede. I ZUMA-3, fase 2, deltog i alt 71 patienter (dvs. efter leukaferese) og 55 af patienterne blev behandlet med Tecartus. Seks patienter fik ikke Tecartus på grund af fremstillingsfejl. Otte andre patienter blev ikke behandlet, primært på grund af bivirkninger efter leukaferese. To patienter, der gennemgik leukaferese og fik lymfocytdeleterende kemoterapi, blev ikke behandlet med Tecartus. En patient fik bakteriæmi og neutropenisk feber, den anden opfyldte ikke kvalifikationskriterierne efter lymfocytdeleterende kemoterapi. FAS omfattede alle patienter, der gennemgik leukaferese, og det modificerede *intent to treat* (mITT)-analysesæt omfattede alle leukafereserede patienter behandlet med Tecartus i fase 2. En sammenfatning af patientkarakteristika ved *baseline* er angivet i tabel 6.

Tabel 6 Sammenfatning af karakteristika for ZUMA-3, fase 2 ved *baseline*

Kategori	Alle leukafereserede (FAS) (N=71)	Alle behandlede (mITT) (N=55)
<i>Alder (år)</i>		
Median (min., maks.)	44 (19 til 84)	40 (19 til 84)
Mænd	58 %	60 %
Hvide	72 %	67 %
Primær refraktær sygdom	30 %	33 %
Recidiv/refraktær sygdom efter ≥ 2 behandlingslinjer	76 %	78 %
Første recidiv, hvis første remission ≤ 12 måneder	28 %	29 %
<i>Antal tidligere behandlingslinjer</i>		
Median (min., maks.)	2 (1 til 8)	2 (1 til 8)
≥ 3	48 %	47 %
<i>Tidligere behandlinger</i>		
Allo-SCT	39 %	42 %
Blinatumomab	46 %	45 %
Inotuzumab	23 %	22 %
Philadelphia kromosom (Ph ⁺)	27 %	27 %
Allo-SCT, allogenetisk stamcelletransplantation; Maks, maksimum; Min, minimum		

Efter lymfocytdeleterende kemoterapi blev Tecartus administreret til patienterne som en enkelt intravenøs infusion ved en måldosis på 1×10^6 anti-CD19 CAR T-celler/kg (maksimal tilladt dosis: 1×10^8 celler). Det lymfocytdeleterende regime bestod af cyclophosphamid 900 mg/m^2 intravenøst over 60 minutter på den 2. dag inden infusion med Tecartus og fludarabin 25 mg/m^2 intravenøst over 30 minutter på 4., 3. og 2. dag inden infusion med Tecartus. Af de 55 patienter, der fik Tecartus, fik 51 af patienterne overlappende behandling mellem leukaferese og lymfocytdeleterende kemoterapi for at kontrollere sygdomsbyrden.

Mediantiden fra leukaferese til produktfrigivelse var 16 dage (interval: 11 til 42 dage) og mediantiden fra leukaferese til infusion med Tecartus var 29 dage (interval: 20 til 60 dage). Mediandosis var $1,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-celler/kg. Alle patienterne fik infusion med Tecartus på dag 0 og var indlagt på hospitalet indtil mindst dag 7.

Det primære endepunkt var samlet komplet remissionsrate (OCR) (komplet remission [CR] + komplet remission med inkomplet hæmatologisk bedring [CRi]) hos patienter behandlet med Tecartus som fastlagt af en uafhængig gennemgang. Hos de 55 patienter behandlet med Tecartus (mITT) var

OCR-raten 70,9 % med en CR-rate på 56,4 % (tabel 7), som var signifikant større end den forudspecifiserede kontrolrate på 40 %. Blandt de 39 patienter, der opnåede CR eller CRi, var den mediane tid til respons 1,1 måned (interval: 0,85 til 2,99 måneder).

Alle behandlede patienter havde potentiel opfølgning i ≥ 18 måneder med en median opfølgningstid på 20,5 måneder (95 % KI: 0,3; 32,6 måneder) og en median opfølgningstid for OS på 24,0 måneder (95 % KI: 23,3; 24,6)

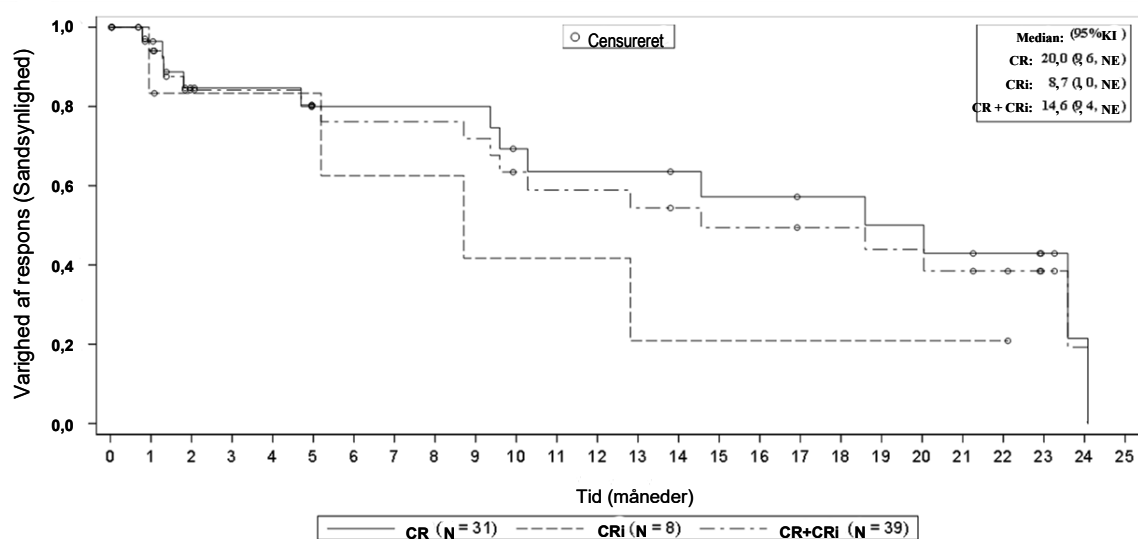
Tabel 7 Sammenfatning af virkningsresultater for ZUMA-3, fase 2

	FAS N = 71	mITT ^a N = 55
OCR-rate (CR + CRi) n (%) [95 % KI]	39 (54,9) [43; 67]	39 (70,9) [57,0; 82,0]
CR-rate, n (%) [95 % KI]	31 (43,7) [32; 56]	31 (56,4) [42,0; 70,0]
Minimal restsygdom (MRD) negativ rate blandt OCR (CR eller CRi) patienter, n (%)	n = 39 38 (97 %)	n = 39 38 (97 %)
Remissionsvarighed, median i måneder [95 % KI] ^b Mediant interval i måneder	14,6 [9,4; NE] ^c (0,03+; 24,08+)	14,6 [9,4; NE] ^c (0,03+; 24,08+)

KI, konfidensinterval; CR, komplet remission; NE, ikke estimerbart;

- Af de 71 patienter, der var tilmeldt (og leukafeserede), fik 57 patienter konditioneret kemoterapi og 55 patienter fik Tecartus.
- Forsøgspersoner blev censureret ved deres sidste evaluerbare sygdomsvurdering inden påbegyndelsen af en ny kræftbehandling (ikke genoptagelse af tyrosinkinase-hæmmer) eller allo-SCT for at udelukke noget bidrag, som den nye behandling kan have på DOR, som kunne forveksle bidraget af KTE-X19. Resultaterne af analyserne, der ikke censurerede for efterfølgende allo-SCT eller påbegyndelsen af en ny kræftbehandling var overensstemmende med analyserne, der censurerede hændelserne.
- Remissionsvarigheden blev defineret udelukkende for forsøgspersoner, som opnåede OCR, derfor er resultaterne af analysen i FAS og mITT identiske.

Figur 2 Kaplan-Meier DOR i mITT-analysesættet^a



- DOR blev defineret udelukkende for forsøgspersoner, som opnåede OCR, derfor er resultaterne af analysen i FAS og mITT identiske.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Tecartus i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med B-celle ALL og har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Tecartus til behandling af ALL i pædiatriske populationer, der vejer mindre end 6 kg. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

Betingede omstændigheder

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder".

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet til både MCL- og ALL-patientpopulationen.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Cellekinetik

Mantle celle lymfom

Efter infusion af 2×10^6 anti-CD19 CAR T-celler/kg af Tecartus i ZUMA-2 udviste anti-CD19 CAR T-celler en indledende hurtig ekspansion efterfulgt af et fald til tæt på *baseline*-værdier efter 3 måneder. Peakniveauer af anti-CD19 CAR T-celler forekom inden for de første 7 til 15 dage efter infusion.

Blandt patienterne med MCL var antallet af anti-CD19 CAR T-celler i blodet forbundet med objektivt respons (CR eller PR) (tabel 8).

Tabel 8 Sammenfatning af brexucabtagen autoleucels farmakokinetik i ZUMA-2

Antal anti-CD19 CAR T-celler	Responderende patienter (CR eller PR) (N=63)	Ikke-responderende patienter (N=5)	P-værdi
Peak (celler/μl) Median [min.; maks.], n	97,52 [0,24; 2.589,47], 62	0,39 [0,16; 22,02], 5	0,0020
AUC₀₋₂₈ (celler/μl·dage) Median [min.; maks.], n	1.386,28 [3,83 til $2,77 \times 10^4$], 62	5,51 [1,81; 293,86], 5	0,0013

P-værdi er beregnet vha. Wilcoxon test

Median maksimal anti-CD19 CAR T-celleværdier var 74,08 celler/ μ l hos MCL-patienter ≥ 65 år (n=39) og 112,45 celler/ μ l hos MCL-patienter < 65 år (n=28). Median anti-CD19 CAR T-celle AUC-værdier var 876,48 celler/ μ l hos MCL-patienter ≥ 65 år og 1.640,21 celler/ μ l-dag hos MCL-patienter < 65 år.

Akut lymfatisk leukæmi

Efter infusion af en måldosis på 1×10^6 anti-CD19 CAR T-celler/kg Tecartus i ZUMA-3 (fase 2) udviste anti-CD19 CAR T-cellerne en indledende hurtig ekspansion efterfulgt af et fald til tæt på *baseline*-værdier efter 3 måneder. Mediantid til peakniveauer af anti-CD19 CAR T-celler forekom inden for de første 15 dage efter infusion med Tecartus.

En sammenfatning af Tecartus' farmakokinetik over tid baseret på en central vurdering af samlet respons er angivet i tabel 9.

Tabel 9 Sammenfatning af brexucabtagen autoleucels farmakokinetik i ZUMA-3, fase 2

Antal anti-CD19 CAR T-celler	Patienter med samlet komplet remission (CR/Cri) (N=39)	Patienter med inkomplet remission ^a (N=16)	P-værdi
Peak (celler/ μ l) Median [min.; maks.], n	38,35 [1,31; 1.533,4], 36 ^b	0,49 [0,00; 183,50], 14 ^b	0,0001 ^c
AUC ₀₋₂₈ (celler/ μ l·dage) Median [min.; maks.], n	424,03 [14,12 til 19.390,42], 36 ^b	4,12 [0,00; 642,25], 14 ^b	0,0001 ^c

- Tre af de 39 forsøgspersoner, som opnåede CR eller Cri og 2 af de 16 forsøgspersoner, som var non-CR/Cri havde ingen anti-CD19 CAR T-celledata ved noget besøg efter infusion.
- Inkomplet remission omfatter alle non-CR/Cri forsøgspersoner, hvis respons er klassificeret som inkomplet remissionsrespons med delvis hæmatologisk bedring, blastfri hypoplastisk eller aplastisk knoglemarv (N=4), delvist respons (N=0), intet respons (N=9) eller ikke evaluerbar (N=3).
- P-værdi er beregnet med Wilcoxon-test

Median maksimal anti-CD19 CAR T-celleværdier var 34,8 celler/ μ l hos patienter med ALL \geq 65 år (n=8) og 17,4 celler/ μ l hos patienter med ALL < 65 år (n=47). Median anti-CD19 CAR T-celle AUC-værdier var 425,0 celler/ μ l·dag hos ALL-patienter \geq 65 år og 137,7 celler/ μ l·dag hos ALL-patienter < 65 år.

Hos patienter med MCL og ALL havde køn ingen væsentlig indvirkning på AUC_{Dag 0-28} og C_{max} for Tecartus.

Der blev ikke udført studier med Tecartus hos patienter med nedsat lever- og nyrefunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Tecartus består af genmanipulerede humane T-celler. Der er derfor ingen repræsentative *in vitro* assays, *ex vivo* modeller eller *in vivo* modeller, som nøjagtigt kan undersøge de toksikologiske karakteristika af det humane lægemiddel. Derfor blev traditionelle toksikologiske undersøgelser som normalt anvendes ved lægemiddeludvikling ikke udført.

Ingen karcinogenicitets- eller genotoksicitetsundersøgelser er blevet udført.

Ingen undersøgelser er blevet udført for at evaluere effekterne af denne behandling på fertilitet, reproduktion og udvikling.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Cryostor CS10 (indeholder DMSO)
Natriumchlorid
Humant albumin

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Tecartus er stabilt i 1 år ved opbevaring nedfrosset i dampformen af flydende kvælstof (\leq -150 °C).

Tecartus er stabil ved stuetemperatur (20 °C – 25 °C) i op til 3 timer efter optøning. Infusion af Tecartus skal imidlertid starte inden for 30 minutter efter fuldført optøning, og den samlede infusionstid må ikke overstige 30 minutter.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Tecartus skal opbevares i dampformen af flydende kvælstof (≤ -150 °C) og skal forblive nedfrosset, indtil patienten er klar til behandling for at sikre, at levedygtige levende autologe celler administreres til patienten. Det optøede produkt må ikke nedfryses igen.

Opbevaringsforhold efter optøning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser og specielt udstyr til anvendelse, administration eller implantation

Ethylen-vinylacetat frysepose med forseglede tillægsslange og to tilgængelige studser indeholdende cirka 68 ml celledispersion.

En fryse-opbevaringspose er pakket individuelt i en forsendelseskassette af metal.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Stråling kan føre til inaktivering af produktet.

Forholdsregler som skal tages før håndtering eller administration af lægemidlet

Tecartus skal transporteres inden for klinikken i lukkede, brudsikre og lækagesikre beholdere.

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Sundhedspersoner, der håndterer Tecartus skal tage hensigtsmæssige forholdsregler (bruge handsker og øjenværn) for at undgå mulig overførsel af smitsomme sygdomme.

Klargøring inden administration

- Kontrollér, at patientens identitet (ID) matcher patientens identifikatorer på Tecartus-metalkassetten.
- Infusionsposen med Tecartus må ikke tages ud af metalkassetten, hvis oplysningerne på den patientspecifikke etiket ikke matcher den tilsigtede patient.
- Når patientens ID er bekræftet, tages infusionsposen ud af metalkassetten.
- Kontrollér at patientens oplysninger på etiketten på metalkassetten matcher oplysningerne på etiketten på posen.
- Efterse infusionsposen for brud inden optøning. Hvis posen er beskadiget, skal lokale retningslinjer for håndtering af humant materiale følges (og kontakt straks Kite).

Optøning

- Anbring infusionsposen inden i en anden pose.
- Optø Tecartus ved cirka 37 °C, enten i et vandbad eller ved brug af en metode til tør optøning, indtil der ikke er mere synligt is i infusionsposen. Omryst forsigtigt posens indhold for at opløse klumper af cellemateriale. Hvis der stadig er synlige celleklumper, skal posens indhold forsigtigt omrystes yderligere. Små klumper af cellemateriale bør opløses ved forsigtig manuel omrystning. Tecartus må ikke skylles, centrifugeres, og/eller genopløses i nyt medie inden infusion. Optøningen bør tage cirka 3 til 5 minutter. Efter optøning er Tecartus stabilt ved stuetemperatur (20 °C – 25 °C) i op til 3 timer. Infusionen af Tecartus skal imidlertid påbegyndes inden for 30 minutter efter fuldført optøning.

Administration

- Udelukkende til autolog enkeltanvendelse.
- Tocilizumab og nødudstyr skal være til rådighed inden infusionen og under monitoringsperioden. I det ekstraordinære tilfælde, hvor tocilizumab ikke er til rådighed på grund af en mangel, der er angivet på Det Europæiske Lægemiddelagenturs mangelkatalog, skal der være andre egnede midler til at behandle CRS i stedet for tocilizumab til rådighed inden infusionen.
- Et leukocytdepleterende filter må ikke anvendes.
- Central veneadgang anbefales til administration af Tecartus.
- Kontrollér at patientens ID matcher patientens identifikatorer på Tecartus-posen.
- Prim slangerne med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning til injektion (0,154 mmol natrium pr. ml) inden infusion.
- Administrér hele indholdet af posen med Tecartus inden for 30 minutter enten via almindeligt drop eller ved brug af en peristaltisk pumpe.
- Omryst forsigtigt posen under infusionen for at forhindre sammenklumpning af cellerne.
- Efter infusion af hele posens indhold, skylles slangen med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning til injektion (0,154 mmol natrium pr. ml) ved samme infusionshastighed for at sikre, at hele behandlingen er administreret.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages til bortskaffelse af lægemidlet.

Ikke anvendt lægemiddel og alt materiale, der har været i kontakt med Tecartus (fast og flydende affald), skal håndteres og bortskaffes som potentielt smitsomt affald i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af affald fra humant materiale.

Utilsigtet eksponering

I tilfælde af utilsigtet eksponering for Tecartus skal lokale retningslinjer for håndtering af humant materiale følges. Arbejdsflader samt materialer, som potentielt har været i kontakt med Tecartus, skal dekontamineres med et passende desinfektionsmiddel.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1492/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. december 2020
Dato for seneste fornyelse: 07 december 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

Kite Pharma, Inc.
2355 Utah Avenue
El Segundo
Californien
CA 90245
USA

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

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Nøgleelementer:

Tocilizumabs tilgængelighed og kvalificering af klinik

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre at hospitaler og deres tilknyttede klinikker, der dispenserer Tecartus er kvalificerede i henhold til det aftalte, kontrollerede distributionsprogram ved at:

- sikre umiddelbar adgang på stedet til en dosis tocilizumab pr. Patient inden infusion med Tecartus. Behandlingscentret skal have adgang til en ekstra dosis tocilizumab inden for 8 timer efter hver tidligere dosis. I det ekstraordinære tilfælde at tocilizumab ikke er tilgængeligt grundet forsyningsvanskeligheder, som er anført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs oversigt over forsyningsvanskeligheder, skal passende alternative foranstaltninger til behandling af CRS, i stedet for tocilizumab, være tilgængelige på stedet.
- sikre at sundhedspersoner, der er involveret i behandlingen af en patient, har gennemført uddannelsesprogrammet.
- som en del af centerkvalifikationsuddannelsen skal det sikres, at sundhedspersoner er bekendt med behovet for at kontakte indehaveren af markedsføringstilladelsen for at få anbefalinger til indsamling og test af tumorprøver efter udvikling af en sekundær malignitet.

Uddannelsesprogram – Inden lancering af Tecartus i hvert medlemsland, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen blive enig med den nationale kompetente myndighed om indholdet og formatet af uddannelsesmateriale.

Uddannelsesprogram til sundhedspersoner

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle sundhedspersoner som forventes at ordinere, dispensere og administrere Tecartus i alle medlemslande, hvor Tecartus markedsføres, får udleveret et vejledende dokument med henblik på at:

- tilvejebringe information om det langsigtede opfølgingsstudie af sikkerhed og virkning, og vigtigheden af at bidrage til et sådant studie
- gøre det lettere at identificere CRS og alvorlige neurologiske hændelser, herunder ICANS
- gøre det lettere at behandle CRS og alvorlige neurologiske hændelser, herunder ICANS
- sikre tilstrækkelig monitorering af CRS og alvorlige neurologiske hændelser, herunder ICANS
- gøre det lettere at udlevere al relevant information til patienter
- sikre at bivirkninger rapporteres tilstrækkeligt og hensigtsmæssigt
- sikre inden behandling af en patient, at der er mindst 1 dosis med tocilizumab tilgængelig på stedet til hver patient. Det kvalificerede behandlingscenter skal have adgang til ekstra doser tocilizumab inden for 8 timer. I det ekstraordinære tilfælde at tocilizumab ikke er tilgængeligt grundet forsyningsvanskeligheder, som er anført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs oversigt over forsyningsvanskeligheder, skal passende alternative foranstaltninger til behandling af CRS, i stedet for tocilizumab, være tilgængelige på stedet.

Uddannelsesprogram til patienter

For at informere og forklare patienterne om:

- risiciene for CRS og andre alvorlige neurologiske hændelser forbundet med Tecartus
- nødvendigheden af omgående at rapportere symptomerne til deres behandlende læge
- nødvendigheden af at blive nær klinikken, hvor Tecartus blev givet, i mindst 4 uger efter infusion af Tecartus
- nødvendigheden af altid at medbringe patientinformationskortet

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For yderligere at kunne karakterisere Tecartus' langsigtede virkning og sikkerhed hos voksne patienter med recidiveret eller refraktært (r/r) mantle celle lymfom (MCL) og voksne patienter med r/r akut lymfatisk leukæmi (ALL) skal ansøgeren udføre og indsende resultaterne af et prospektivt studie baseret på data fra et register, ifølge en aftalt protokol.	MCL: 31. marts 2043 ALL: 31. december 2042

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a, stk. 4, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For at bekræfte Tecartus' langsigtede virkning og sikkerhed hos voksne patienter med recidiveret eller refraktært MCL og benefit/risk-balancen hos kvinder, ældre og patienter med alvorlig sygdom, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende resultaterne fra et prospektivt studie, der undersøger virkningen og sikkerheden baseret på data fra det samme register, der blev anvendt til at karakterisere Tecartus' langsigtede virkning og sikkerhed, ifølge en aftalt protokol.	30. april 2027
For at bekræfte Tecartus' langsigtede virkning og sikkerhed hos voksne patienter med r/r ALL, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende opfølgingsresultaterne fra det kliniske studie ZUMA-3 (del 1 og del 2).	31. oktober 2024
For at bekræfte Tecartus' langsigtede virkning og sikkerhed hos voksne patienter med r/r ALL skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og indsende resultaterne fra et prospektivt, observationsstudie baseret på data fra et register i overensstemmelse med den aftalte protokol.	31. december 2027

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

METALKASSETTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tecartus 0,4 – 2×10^8 celler infusionsvæske, dispersion
brexucabtagene autoleucel (CAR+ levedygtige T-celler)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Autologe humane T-celler transduceret med retroviral vektor, der koder en anti-CD19 kimærisk antigenreceptor (CAR).
Dette lægemiddel indeholder celler af human oprindelse.

Indeholder: 0,4 til 2×10^8 CAR+ levedygtige T-celler.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: Cryostor CS10 (indeholder DMSO), humant albumin, natriumchlorid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD AF (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, dispersion

En steril infusionspose.

Indhold: cirka 68 ml celledispersion.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må ikke udsættes for stråling.
Omryst forsigtigt posens indhold under optøning.
Anvend IKKE et leukocytedepleterende filter.
STOP, bekræft patient-ID inden infusion.
Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til intravenøs anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Udelukkende til autolog anvendelse.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares nedfrosset i dampformen af flydende kvælstof ≤ -150 °C.
Må ikke nedfryses igen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller.
Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af humant affaldsmateriale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1492/001

13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot:
Kite patient-ID:
Andet patient-ID:
Patientens navn:
Patientens fødselsdato:
SEC:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

INFUSIONSPOSE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Tecartus 0,4 – 2×10^8 celler infusionsvæske, dispersion
brexucabtagene autoleucel (CAR+ levedygtige T-celler)
Kun til intravenøs anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot:
Kite patient-ID:
Andet patient-ID:
Patientens navn:
Patientens fødselsdato:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

Indhold: Cirka 68 ml celledispersion.

6. ANDET

Udelukkende til autolog anvendelse.
Bekræft patient-ID.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Tecartus 0,4 – 2 × 10⁸ celler infusionsvæske, dispersion brexucabtagene autoleucel (CAR+ levedygtige T-celler)

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Din læge vil give dig et patientinformationskort. Læs det grundigt og følg instruktionerne på det.
- Vis altid patientinformationskortet til lægen eller sygeplejersken, når du ser dem, eller hvis du tager på hospitalet.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt. 4.
- Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen.

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Tecartus
3. Sådan gives Tecartus
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Tecartus er et lægemiddel til genterapi, som bruges til at behandle mantle celle lymfom og B-celle akut lymfatisk leukæmi hos voksne. Det anvendes, når andre lægemidler ikke længere virker på dig (recidiveret eller refraktær sygdom). Lægemidlet er fremstillet specielt til dig af dine egne hvide blodlegemer, som er blevet modificeret og kaldes brexucabtagene autoleucel.

Mantle celle lymfom og B-celle akut lymfatisk leukæmi er kræft i en del af immunsystemet (kroppens immunforsvar). De påvirker en type af hvide blodlegemer kaldet B-lymfocytter. Ved både mantle celle lymfom og B-celle akut lymfatisk leukæmi vokser B-lymfocytter ukontrolleret og ophobes i lymfævvet, knoglemarven eller blodet.

Sådan virker Tecartus

De hvide blodlegemer tages fra dit blod og modificeres genetisk, så de kan rettes mod kræftcellerne i din krop. Ved infusion af Tecartus i dit blod, vil de modificerede hvide blodlegemer dræbe kræftcellerne.

2. Det skal du vide, før du får Tecartus

Du må ikke få Tecartus,

- hvis du er allergisk over for nogen af indholdsstofferne i dette lægemiddel (angivet i punkt 6). Spørg lægen om råd, hvis du tror, du er allergisk.

- hvis du ikke kan få lægemidlet til at reducere antallet af hvide blodlegemer i blodet (*lymfocytdepleterende kemoterapi*) (se også punkt 3. Sådan gives Tecartus).

Advarsler og forsigtighedsregler

Tecartus er fremstillet af dine egne hvide blodlegemer og må kun gives til dig (*autolog anvendelse*).

Prøver og kontroller

Inden du får Tecartus, vil din læge:

- Kontrollere dine lunger, dit hjerte, dine nyrer og dit blodtryk.
- Se efter tegn på infektion eller betændelse og beslutte, om du skal behandles, inden du får administreret Tecartus.
- Kontrollere om din kræft bliver værre.
- Se efter tegn på graft-versus-host-sygdom, der kan forekomme efter en transplantation. Dette sker, når transplanterede celler angriber din krop, og giver symptomer som f.eks. udslæt, kvalme, opkastning, diarré og blod i afføringen.
- Kontrollere dit blod for urinsyre og for hvor mange kræftceller, der er i blodet. Det vil vise, om du har sandsynlighed for at udvikle en tilstand kaldet *tumorlysesyndrom*. Du vil muligvis få medicin for at hjælpe med at forebygge tilstanden.
- Kontrollere for hepatitis B-, hepatitis C- eller hiv-infektion.
- Kontrollere, om du blev vaccineret inden for de sidste 6 uger eller planlægger at blive vaccineret inden for de næste par måneder.
- Kontrollere, om du tidligere har fået en behandling, som binder til proteinet, som kaldes CD19.

I nogle tilfælde vil det muligvis ikke være muligt at gennemføre den planlagte behandling med Tecartus. Hvis infusion med Tecartus forsinkes i mere end 2 uger, efter du har fået lymfocytdepleterende kemoterapi, kan det være nødvendigt, at du får yderligere kemoterapi (se også punkt 3. Sådan gives Tecartus).

Efter du har fået Tecartus

Fortæl straks lægen eller sygeplejersken eller søg akut lægehjælp, hvis du oplever noget af følgende:

- Kulderystelser, ekstrem træthed, svaghed, svimmelhed, hovedpine, hoste, åndenød, hurtig eller uregelmæssig puls, svær kvalme, opkastning eller diarré, som kan være symptomer på en tilstand, der kaldes cytokin release syndrom. Tag din temperatur to gange dagligt i 3-4 uger efter behandlingen med Tecartus. Hvis du har høj temperatur, skal du straks søge læge.
- Krampeanfald, rysten, eller talebesvær eller slørret tale, bevidsthedstab eller nedsat bevidsthedsniveau, forvirring og desorientering, tab af balance eller koordinationsevne.
- Feber (f.eks. temperatur over 38 °C), som kan være symptom på infektion.
- Ekstrem træthed, svaghed og åndenød, som kan være symptomer på mangel på røde blodlegemer.
- Blødning eller lettere til at få blå mærker, som kan være symptomer på lave niveauer af celler i blodet kaldet blodplader.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du kontakte lægen eller sygeplejersken.

Din læge vil regelmæssigt kontrollere dine blodcelletal, da antallet af blodceller og andre blodkomponenter kan falde.

Du vil blive bedt om at tilmelde dig et register i mindst 15 år for at der kan opnås en bedre forståelse for den langsigtede virkning af Tecartus.

Du må ikke donere blod, organer, væv eller celler til transplantation.

Børn, unge og unge voksne

Tecartus må ikke bruges til børn og unge under 18 år eller unge voksne under 26 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Tecartus

Fortæl altid lægen eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Inden du får Tecartus, skal du fortælle lægen eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, som svækker dit immunsystem, såsom kortikosteroider, da dette lægemiddel kan påvirke effekten af Tecartus.

Du må især ikke få visse vacciner kaldet levende vacciner:

- Inden for de 6 uger før du får det korte forløb af lymfocytdepleterende kemoterapi for at forberede din krop til Tecartus-cellerne.
- Under behandlingen med Tecartus.
- Efter behandlingen, mens immunsystemet stadig er i færd med at komme sig.

Fortæl det til din læge, hvis du skal vaccineres.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel. Det er fordi, virkningerne af Tecartus hos gravide eller ammende kvinder er ukendte, og det kan skade dit ufødte barn eller dit ammede barn.

- Hvis du er gravid eller tror, at du kan være gravid efter behandling med Tecartus, skal du straks fortælle det til din læge.
- Du vil få en graviditetstest, inden behandlingen startes. Tecartus må kun gives, hvis resultaterne viser, at du ikke er gravid.

Tal med din læge om graviditet, hvis du har fået Tecartus.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Tecartus kan forårsage problemer, som f.eks. ændret eller nedsat bevidsthed, forvirring og krampeanfald, i 8 uger efter det gives.

Du må ikke føre motorkøretøj, betjene maskiner eller deltage i aktiviteter, hvor du skal være årvågen, i mindst 8 uger efter din behandling med Tecartus, eller indtil din læge fortæller dig, at du er kommet dig helt.

Tecartus indeholder natrium, dimethylsulfoxid (DMSO) og gentamicin.

Dette lægemiddel indeholder 300 mg natrium (hovedkomponenten i køkkensalt) i hver infusionspose. Det svarer til 15 % af det maksimale anbefalede daglige indtag af natrium i kosten for en voksen. Det indeholder også DMSO og gentamicin, som kan forårsage alvorlige overfølsomhedsreaktioner.

3. Sådan får du Tecartus

Du vil altid få Tecartus af sundhedspersoner.

- Da Tecartus er fremstillet af dine egne hvide blodlegemer, vil dine celler blive udtaget fra dig til fremstilling af dit lægemiddel. Din læge vil tage noget af dit blod med et kateter i din blodåre

(en procedure der kaldes *leukaferese*). Nogle af dine hvide blodlegemer adskilles fra dit blod, og resten af blodet returneres til din blodåre. Det kan tage 3 til 6 timer og skal muligvis gentages.

- Dine hvide blodlegemer sendes til et produktionscenter til fremstilling af din Tecartus. Det tager sædvanligvis cirka 2 til 3 uger at fremstille Tecartus, men tidsrummet kan variere.

Lægemidler, der gives inden behandling med Tecartus

Et par dage inden du får Tecartus, vil du få lymfocytdepleterende kemoterapi, som vil give de modificerede hvide blodlegemer i Tecartus mulighed for at formere sig i kroppen, når du får medicinen.

Du kan få andre lægemidler inden for de 30 til 60 minutter, før du får Tecartus. Det er for at hjælpe med at forebygge infusionsreaktioner og feber. Disse lægemidler kan inkludere:

- Paracetamol.
- Et antihistaminpræparat, såsom diphenhydramin.

Sådan får du Tecartus

Du vil altid få Tecartus af en læge på et kvalificeret behandlingscenter.

- Tecartus gives som en enkelt dosis.
- Din læge eller sygeplejerske vil give dig en enkelt infusion af Tecartus gennem et kateter indført i en blodåre (*intravenøs infusion*) over cirka 30 minutter.
- Tecartus er en genetisk modificeret udgave af dine hvide blodlegemer. Den sundhedsperson, der håndterer behandlingen, vil derfor tage passende forholdsregler (bruge handsker og øjenværn) for at undgå en mulig overførsel af smitsomme sygdomme og vil følge lokale retningslinjer for håndtering af affald fra humant materiale ved rengøring eller bortskaffelse af alt materiale, som har været i kontakt med humant materiale.

Efter du har fået Tecartus

- Du skal blive i nærheden af det hospital, hvor du blev behandlet, i mindst 4 uger, efter behandlingen med Tecartus. Din læge vil anbefale, at du kommer på hospitalet dagligt i mindst 10 dage, eller at du forbliver indlagt på hospitalet som patient i de første 10 dage efter behandling med Tecartus. Det er for at din læge kan kontrollere, om din behandling virker, og hjælpe dig, hvis du har bivirkninger.

Hvis du ikke kommer til et aftalt besøg, skal du ringe til lægen eller dit behandlingscenter hurtigst muligt for at aftale en ny tid.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Du må ikke selv forsøge at behandle dine bivirkninger.

Tecartus kan forårsage bivirkninger, som kan være alvorlige eller livstruende. **Søg øjeblikkelig lægehjælp**, hvis du får nogen af følgende bivirkninger efter infusionen med Tecartus.

Meget almindelige: Kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- Feber, kulderystelser, nedsat blodtryk, der kan forårsage symptomer, såsom svimmelhed, ørhed, væske i lungerne, hvilket kan være alvorligt og muligvis dødeligt (alle er symptomer på en tilstand kaldet *cytokin release syndrom*).
- Tab af bevidsthed eller nedsat bevidsthedsniveau, forvirring eller hukommelsestab på grund af forstyrrelse af hjernens funktion, talebesvær eller sløret tale, ufrivillig rysten (*tremor*),

- krampeanfald, pludselig forvirring med ophidselse, desorientering, hallucinationer eller irriterabilitet (delirium).
- Feber, kulderystelser, som kan være tegn på en infektion.

Andre bivirkninger

Andre bivirkninger er anført nedenfor. Fortæl straks lægen, hvis disse bivirkninger bliver svære eller alvorlige.

Meget almindelige: Kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- Unormalt lavt antal hvide blodlegemer, hvilket kan øge din risiko for infektion.
- Lavt antal celler, som hjælper blodet med at størkne (*trombocytopeni*): symptomer kan omfatte voldsom eller langvarig blødning eller blå mærker.
- Højt blodtryk.
- Reduktion i antallet af røde blodceller (celler der transporterer ilt): symptomer kan omfatte ekstrem træthed med mangel på energi.
- Ekstrem træthed.
- Hurtig eller langsom puls.
- Reduktion i mængden af ilt, der når ud til kroppens væv: Symptomer kan omfatte ændringer i hudfarve, forvirring, hurtigt åndedræt.
- Åndenød, hoste.
- Voldsom blødning.
- Kvalme, forstoppelse, diarré, mavesmerter, opkastning.
- Muskelsmerter, ledsmerter, knoglesmerter, smerter i hænder eller fødder.
- Manglende energi eller styrke, muskelsvaghed, bevægelsesproblemer, muskelspasmer.
- Hovedpine.
- Nyreproblemer, som kan medføre, at kroppen fastholder væske, ophobning af væske i væv (*ødem*), som kan medføre vægtstigning og vejrtrækningsbesvær.
- Høje niveauer af urinsyre og sukker (glucose) påvist i blodprøver.
- Lave niveauer af natrium, magnesium, fosfat, kalium eller calcium påvist i blodprøver.
- Nedsat appetit, mundømhed.
- Søvnproblemer, angst.
- Hævelse i lemmerne, væske omkring lungerne (*pleuraeffusion*).
- Hududslæt eller hudproblemer.
- Lavt niveau af immunglobuliner påvist i blodprøver, som kan føre til infektioner.
- Øgede leverenzzymer påvist i blodprøver.
- Nervesmerter.

Almindelige: Kan påvirke op til 1 ud af 10 personer

- Lave niveauer af albumin påvist i blodprøver.
- Høje niveauer af bilirubin påvist i blodprøver.
- Uregelmæssig puls (*arytmi*).
- Tab af kontrol over kropsbevægelser.
- Mundtørhed, dehydrering, synkebesvær.
- Reduceret vandladning (på grund af nyreproblemer beskrevet ovenfor)
- Åndenød (*respirationssvigt*).
- Vejrtrækningsbesvær, som kan medføre, at du ikke kan tale i hele sætninger, hoste på grund af væske i lungerne.
- Øget tryk på indersiden af kraniet.
- Blodpropper: Symptomer kan omfatte smerter i brystet eller den øverste del af ryggen, vejrtrækningsproblemer, ophostning af blod eller krampesmerter, hævelse i det ene ben, varm og mørk hud rundt om et smertefuldt område.
- Ændring i blodets evne til at størkne (*koagulopati*): symptomer kan omfatte voldsom eller langvarig blødning eller blå mærker.
- Ændring i synet, som gør det svært at se ting (*nedsat syn*).

- Infusionsrelaterede reaktioner: Symptomer som svimmelhed eller besvimelsesanfald, rødme, udslæt, kløe, feber, åndenød eller opkastninger, mavesmerter og diarré.
- Overfølsomhed: Symptomer såsom udslæt, nældefeber, kløe, hævelse og anafylaksi.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Nedenstående oplysninger er til læger.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderens etiket og infusionsposen efter EXP.

Skal opbevares nedfrosset i dampformen af flydende kvælstof ≤ -150 °C, indtil det optøs til brug. Må ikke nedfryses igen.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tecartus indeholder

Aktivt stof: Brexucabtagene autoleucel ($0,4 - 2 \times 10^8$ celler, dispersion til infusion). Hver enkelt patientspecifik infusionspose indeholder en dispersion med anti-CD19 CAR-positive, levedygtige T-celler i cirka 68 ml for en måldosis med 2×10^6 anti-CD19 CAR-positive, levedygtige T-celler/kg til patienter med mantle celle lymfom og en måldosis med 1×10^6 anti-CD19 CAR-positive, levedygtige T-celler/kg til patienter med akut lymfatisk leukæmi.

Øvrige indholdsstoffer (hjælpestoffer): Cryostor CS10 (indeholder DMSO), natriumchlorid, humant albumin. Se punkt 2 "Tecartus indeholder natrium, dimethylsulphoxid (DMSO) og rest-gentamicin".

Dette lægemiddel indeholder genetisk modificerede humane blodceller.

Udseende og pakningsstørrelser for Tecartus

Tecartus er en klar til uigennemsigtig, hvid til rød dispersion til infusion, der leveres i en infusionspose individuelt emballeret i en metalkassette. En enkelt infusionspose indeholder cirka 68 ml celledispersion.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Kite Pharma EU B.V.

Tufsteen 1

2132 NT Hoofddorp

Holland

Fremstiller

Kite Pharma EU B.V.

Tufsteen 1

2132 NT Hoofddorp

Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

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

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”.
Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.
Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

<----->

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Det er vigtigt, at læse hele indholdet for denne procedure, inden administration af Tecartus.

Forholdsregler ved håndtering eller administration af lægemidlet

Tecartus skal transporteres inden for klinikken i lukkede, brudsikre og lækagesikre beholdere.

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Sundhedspersoner, der håndterer Tecartus skal tage hensigtsmæssige forholdsregler (bruge handsker og øjenværn) for at undgå mulig overførsel af smitsomme sygdomme.

Klargøring inden administration

- Kontrollér, at patientens identitet (ID) matcher patientens identifikatorer på Tecartus-metalkassetten.
- Infusionsposen med Tecartus må ikke tages ud af metalkassetten, hvis oplysningerne på den patientspecifikke etiket ikke matcher den tilsigtede patient.
- Når patientens ID er bekræftet, tages infusionsposen ud af metalkassetten.
- Kontrollér at patientens oplysninger på etiketten på metalkassetten matcher oplysningerne på etiketten på posen.
- Efterse infusionsposen for brud inden optøning. Hvis posen er beskadiget, skal lokale retningslinjer for håndtering af affald fra humant materiale følges (eller kontakt straks Kite).

Optøning

- Anbring infusionsposen inden i en anden pose.
- Optø Tecartus ved cirka 37 °C, enten i et vandbad eller ved brug af en metode til tør optøning, indtil der ikke er mere synligt is i infusionsposen. Omryst forsigtigt posens indhold for at opløse klumper af cellemateriale. Hvis der stadig er synlige celleklumper, skal posens indhold forsigtigt omrystes yderligere. Små klumper af cellemateriale skal opløses ved forsigtig manuel

omrystning. Tecartus må ikke skylles, centrifugeres, og/eller genopløses i nyt medie inden infusion. Optøningen bør tage cirka 3 til 5 minutter.

- Efter optøning er Tecartus stabilt ved stuetemperatur (20 °C – 25 °C) i op til 3 timer. Infusionen skal imidlertid påbegyndes inden for 30 minutter efter fuldført optøning.

Anvend IKKE et leukocytdepleterende filter.

Administration

- Lægemidlet skal administreres på et kvalificeret behandlingscenter af en læge(r) med erfaring i behandlingen af hæmatologiske maligniteter og uddannet i administration og behandling af patienter, der behandles med Tecartus.
- Sørg for, at der er mindst 1 dosis tocilizumab pr. patient og nødudstyr til rådighed inden infusion og i restitutionperioden. Hospitaler og tilknyttede klinikker skal have adgang til en ekstra dosis tocilizumab inden for 8 timer efter hver tidligere dosis. I det ekstraordinære tilfælde at tocilizumab ikke er tilgængeligt grundet forsyningsvanskeligheder, som er anført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs oversigt over forsyningsvanskeligheder, skal passende alternative foranstaltninger til behandling af CRS, i stedet for tocilizumab, være tilgængelige på stedet.
- Patientens identitet skal matche patientens identifikatorer på infusionsposen.
- Tecartus er kun til autolog anvendelse.
- Tecartus skal gives som intravenøs infusion ved hjælp af en latex-fri intravenøs slange uden leukocytdepleterende filter inden for 30 minutter enten ved tyngdekraft eller en peristaltisk pumpe.
- Omryst forsigtigt posen under infusionen for at forhindre sammenklumpning af cellerne. Alt indhold i infusionsposen skal infunderes.
- Steril natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol natrium pr. ml) til injektion skal anvendes til at prime slangen før infusionen samt til at skylle den bagefter. Når det fulde volumen af Tecartus er blevet infunderet, skal infusionsposen skylles med 10 til 30 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion ved at tilbage-prime for at sikre, at så mange celler som muligt infunderes ind i patienten.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages til bortskaffelse af lægemidlet

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf, der har været i kontakt med Tecartus (fast og flydende affald), skal bortskaffes som potentielt smitsomt affald i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af affald fra humant materiale.

Utilsigtet eksponering

I tilfælde af utilsigtet eksponering skal lokale retningslinjer for håndtering af humant materiale følges. Disse kan omfatte afvaskning af kontamineret hud og fjernelse af kontamineret beklædning. Arbejdsflader samt materialer, som potentielt har været i kontakt med Tecartus, skal dekontamineres med et passende desinfektionsmiddel.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for brexucabtagen autoleucel er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af tilgængelige data for immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS) fra kliniske forsøg, litteraturen, spontane indberetninger anser PRAC en kausal sammenhæng mellem brexucabtagen autoleucel og ICANS som i det mindste en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder brexucabtagene autoleucel, skal ændres tilsvarende.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for brexucabtagen autoleucel er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende brexucabtagen autoleucel forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.