

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Tecartus 0,4 – 2×10^8 buniek infúzna disperzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

Tecartus (brexukabtagén autoleucel) je liek založený na geneticky modifikovaných autológnych bunkách obsahujúci T-bunky transdukované *ex vivo* pomocou retrovírusového vektora exprimujúceho anti-CD19 chimérický antigénový receptor (CAR), ktorý obsahuje myši anti-CD19 variabilný fragment jednoduchého reťazca (scFv) naviazaný na kostimulačnú doménu CD28 a signalizačnú doménu CD3-zeta.

2.2. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Lymfóm z plášťových buniek

Jeden infúzny vak Tecartusu špecifický pre konkrétneho pacienta obsahuje brexukabtagén autoleucel s koncentráciou autológnych T-buniek závislou od šarže, ktoré sú geneticky modifikované na expresiu anti-CD19 chimérického antigénového receptora (CAR-pozitívne životaschopné T-bunky). Liek je balený v jednom infúznom vaku, ktorý celkovo obsahuje bunkovú infúznu disperziu s cieľovou dávkou 2×10^6 anti-CD19 CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek/kg telesnej hmotnosti (rozsah: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ buniek/kg) s maximálne 2×10^8 anti-CD19 CAR-pozitívnymi životaschopnými T-bunkami suspendovanými v roztoku Cryostor CS10.

Jeden infúzny vak obsahuje približne 68 ml infúznej disperzie.

Akútna lymfoblastická leukémia

Jeden infúzny vak Tecartusu špecifický pre konkrétneho pacienta obsahuje brexukabtagén autoleucel s koncentráciou autológnych T-buniek závislou od šarže, ktoré sú geneticky modifikované na expresiu anti-CD19 chimérického antigénového receptora (CAR-pozitívne životaschopné T-bunky). Liek je balený v jednom infúznom vaku, ktorý celkovo obsahuje bunkovú infúznu disperziu s cieľovou dávkou 1×10^6 anti-CD19 CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek/kg telesnej hmotnosti s maximálne 1×10^8 anti-CD19 CAR-pozitívnymi životaschopnými T-bunkami suspendovanými v roztoku Cryostor CS10.

Jeden infúzny vak obsahuje približne 68 ml infúznej disperzie.

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Tento liek obsahuje 300 mg sodíka.

Každá dávka obsahuje 0,05 ml dimetylsulfoxidu (DMSO) v jednom ml Tecartusu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzna disperzia.

Číra až nepriehľadná, biela až červená disperzia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Lymfóm z plášťových buniek

Tecartus je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL) po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby vrátane inhibítora Brutonovej tyrozínkinázy (BTK).

Akútna lymfoblastická leukémia

Tecartus je indikovaný na liečbu dospelých pacientov vo veku 26 rokov a starších s recidivujúcou alebo refraktérnou akútnou lymfoblastickou leukémiou (ALL, acute lymphoblastic leukaemia) B-bunkových prekurzorov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tecartus musí podávať v kvalifikovanom liečebnom centre lekár, ktorý má skúsenosti v liečbe hematologických malignít a je vyškolený na podávanie lieku a liečbu pacientov liečených Tecartusom. Pred podaním infúzie musí byť k dispozícii aspoň 1 dávka tocilizumabu na použitie v prípade syndrómu uvoľnenia cytokínov (cytokine release syndrome, CRS), ako aj núdzové vybavenie. Kvalifikované zdravotnícke zariadenie musí mať k dispozícii ďalšiu dávku tocilizumabu do 8 hodín po podaní každej predchádzajúcej dávky. Vo výnimočnom prípade, keď je tocilizumab nedostupný z dôvodu nedostatku, ktorý je uvedený v katalógu nedostatkových liekov Európskej agentúry pre lieky, musia byť pred podaním infúzie k dispozícii vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CRS namiesto tocilizumabu.

Dávkovanie

Tecartus je určený iba na autológne použitie (pozri časť 4.4).

Lymfóm z plášťových buniek

Liečba pozostáva z jednej dávky na infúziu obsahujúcej infúziu disperziu CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek v jednej nádobe. Cieľová dávka je 2×10^6 CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek na kg telesnej hmotnosti (rozsah: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ buniek/kg) s maximálne 2×10^8 CAR-pozitívnymi životaschopnými T-bunkami v prípade pacientov s hmotnosťou 100 kg a vyššou.

Pacientom s MCL sa odporúča podať infúziu Tecartusu 3 až 14 dní po ukončení lymfodeplečnej chemoterapie. Pred začatím režimu lymfodeplécie sa musí potvrdiť dostupnosť liečby.

Pred liečbou (lymfodeplečná chemoterapia) u pacientov s MCL

- Pred infúziou Tecartusu sa musí podať režim lymfodeplečnej chemoterapie zložený z cyklofosfamidu 500 mg/m^2 a fludarabínu 30 mg/m^2 . Odporúčané dni sú 5., 4. a 3. deň pred infúziou Tecartusu.

Akútna lymfoblastická leukémia

Liečba pozostáva z jednej dávky na infúziu obsahujúcej infúziu disperziu CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek v jednej nádobe. Cieľová dávka je 1×10^6 CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek na kg telesnej hmotnosti s maximálne 1×10^8 CAR-pozitívnymi životaschopnými T-bunkami v prípade pacientov s hmotnosťou 100 kg a vyššou.

Pacientom s ALL sa odporúča podať infúziu Tecartusu 2 až 14 dní po ukončení lymfodeplečnej chemoterapie. Pred začatím režimu lymfodeplecie sa musí potvrdiť dostupnosť liečby.

Pred liečbou (lymfodeplečná chemoterapia) u pacientov s ALL

Pred infúziou Tecartusu sa musí podať režim lymfodeplečnej chemoterapie pozostávajúci z cyklofosfamidu 900 mg/m² počas 60 minút. Odporúča sa to urobiť 2. deň pred infúziou Tecartusu. Pred infúziou Tecartusu sa musí podať fludarabín 25 mg/m² počas 30 minút. Odporúčané dni sú 4., 3. a 2. deň pred infúziou Tecartusu.

Lymfóm z plášťových buniek a akútne lymfoblastická leukémia

Predchádzajúca medikácia

- Odporúča sa pacientov premedikovať paracetamolom 500 až 1 000 mg perorálne a difenhydramínom 12,5 až 25 mg intravenózne alebo perorálne (alebo ekvivalent) približne 1 hodinu pred infúziou na minimalizovanie potenciálnych akútnych infúzných reakcií.
- Profylaktické používanie systémových kortikosteroidov sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Monitorovanie pred podaním infúzie

- U niektorých rizikových skupín pacientov môže byť indikované oddialenie infúzie Tecartusu (pozri časť 4.4 Dôvody na oddialenie liečby).

Monitorovanie po podaní infúzie

- Počas prvých 10 dní po infúzii musia byť pacienti denne monitorovaní z hľadiska prejavov a príznakov potenciálneho CRS, neurologických udalostí a iných toxicít. Lekári majú zvážiť hospitalizáciu počas prvých 10 dní po infúzii alebo pri prvých prejavoch/príznakoch CRS a/alebo neurologických udalostiach.
- Po prvých 10 dňoch po podaní infúzie má byť pacient monitorovaný podľa uváženia lekára.
- Pacienti musia byť poučení, aby zostali v blízkosti (do 2 hodín cesty) kvalifikovaného zdravotníckeho zariadenia najmenej 4 týždne po infúzii.

Osobitné skupiny

Starší pacienti

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná úprava dávky.

Pacienti séropozitívni na vírus hepatitídy B (HBV), vírus hepatitídy C (HCV) alebo vírus ľudskej imunodeficiencie (HIV)

Nie sú skúsenosti s výrobou Tecartusu pre pacientov s pozitívnym testom na HIV, aktívnou infekciou HBV alebo aktívnou infekciou HCV. Pomer prínosu a rizika v tejto populácii preto ešte nebol stanovený.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Tecartusu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tecartus je určený len na intravenózne použitie.

Tecartus nesmie byť ožiarený. NEPOUŽÍVAJTE leukodeplečný filter.

Pred podaním sa musí overiť, že totožnosť pacienta sa zhoduje s jedinečnými údajmi pacienta uvedenými na infúznom vaku a kazete pre Tecartus.

Podanie

- Nesmie sa používať leukodeplečný filter.

- Pred infúziou a počas monitorovacieho obdobia musí byť k dispozícii tocilizumab a núdzové vybavenie. Vo výnimočnom prípade, keď je tocilizumab nedostupný z dôvodu nedostatku, ktorý je uvedený v katalógu nedostatkových liekov Európskej agentúry pre lieky, musia byť pred podaním infúzie k dispozícii vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CRS namiesto tocilizumabu.
- Iba na autológne použitie. Overte totožnosť (ID) pacienta, aby sa zhodovala s identifikačnými údajmi pacienta uvedenými na vaku s Tecartusom.
- Po naplnení hadičky infúzne podajte celý obsah vaku s Tecartusom do 30 minút buď gravitačnou infúziou, alebo pomocou peristaltickej pumpy.

Podrobné pokyny na prípravu, podanie, pri náhodnej expozícii a likvidáciu Tecartusu, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Zohľadniť sa musia kontraindikácie lymfodeplečnej chemoterapie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Musia sa dodržiavať požiadavky na (do)sledovateľnosť liekov na inovatívnu liečbu na báze buniek. Aby sa zabezpečila (do)sledovateľnosť, musí sa počas obdobia 30 rokov uchovávať názov lieku, číslo šarže a meno liečeného pacienta.

Autológne použitie

Tecartus je určený výlučne na autológne použitie a za žiadnych okolností sa nesmie podávať iným pacientom. Pred infúziou sa musí overiť, že totožnosť pacienta sa zhoduje s identifikačnými údajmi pacienta na infúznom vaku a kazete pre Tecartus. Nepodávajte Tecartus, ak sa údaje na štítku kazety špecifickom pre pacienta nezhodujú s totožnosťou daného pacienta.

Všeobecné

Musia sa vziať na vedomie upozornenia a opatrenia týkajúce sa lymfodeplečnej chemoterapie.

Monitorovanie po podaní infúzie

Počas prvých 10 dní po infúzii musia byť pacienti denne monitorovaní z hľadiska prejavov a príznakov potenciálneho CRS, neurologických udalostí a iných toxicít. Lekári majú zvážiť hospitalizáciu počas prvých 10 dní po infúzii alebo pri prvých prejavoch/príznakoch CRS a/alebo neurologických udalostiach. Po prvých 10 dňoch po podaní infúzie má byť pacient monitorovaný podľa uváženia lekára.

Pacientom odporučte, aby ostali v blízkosti kvalifikovaného zdravotníckeho zariadenia najmenej 4 týždne po podaní infúzie a aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak by sa u nich vyskytli prejavy alebo príznaky CRS alebo neurologické nežiaduce reakcie. Musí sa zvážiť monitorovanie vitálnych funkcií a funkcií orgánov v závislosti od závažnosti reakcie.

Dôvody na oddialenie liečby

Vzhľadom na riziká súvisiace s liečbou Tecartusom, sa musí podanie infúzie oddialiť, ak sa u pacienta vyskytne niektorý z nasledujúcich stavov:

- Pretrvávajúce závažné nežiaduce reakcie (najmä pľúcne reakcie, kardiovaskulárne reakcie alebo hypotenzia) vrátane závažných nežiaducich reakcií z predchádzajúcich chemoterapií.

- Aktívne nekontrolované infekčné alebo zápalové ochorenie.
- Aktívna reakcia štepu proti hostiteľovi (GvHD).

V niektorých prípadoch sa môže liečba po podaní režimu lymfodeplečnej chemoterapie oddialiť. Ak sa podanie infúzie oddiali o viac než 2 týždne po absolvovaní lymfodeplečnej chemoterapie pacientom, režim lymfodeplečnej chemoterapie sa musí podať znova (pozri časť 4.2).

Sérologické testovanie

Pred odberom buniek na výrobu Tecartusu sa musí vykonať skrining na HBV, HCV a HIV (pozri časť 4.2).

Darovanie krvi, orgánov, tkanív a buniek

Pacienti liečení Tecartusom nesmú darovať krv, orgány, tkanivá ani bunky na transplantáciu.

Aktívny lymfóm centrálneho nervového systému (CNS)

Nie sú žiadne skúsenosti s používaním tohto lieku u pacientov s aktívnym lymfómom CNS, definovaným ako metastázy v mozgu, potvrdené zobrazovaním. V prípade ALL boli liečení Tecartusom asymptomatickí pacienti s maximálnym stupňom ochorenia CNS-2 (definovaným ako < 5 lymfocytov/μl mozgovomiechového moku s prítomnosťou lymfoblastov) bez klinicky zjavných neurologických zmien. U tejto populácie sú však k dispozícii iba obmedzené údaje. Pomer prínosu a rizika Tecartusu preto nebol u týchto populácií stanovený.

Súbežné ochorenie

Pacienti s aktívnou poruchou CNS alebo s takouto poruchou v anamnéze alebo s nedostatočnou renálnou, hepatálnou, pulmonálnou alebo srdcovou funkciou boli zo štúdií vylúčení. Títo pacienti budú pravdepodobne náchylnejší na následky nežiaducich reakcií opísaných nižšie a vyžadujú mimoriadnu pozornosť.

Syndróm uvoľnenia cytokínov

Takmer u všetkých pacientov sa vyskytol určitý stupeň CRS. Pri použití Tecartusu sa pozoroval závažný CRS, ktorý môže byť smrteľný, so strednou hodnotou času do nástupu 3 dni (rozah: od 1 do 13 dní). Pacienti musia byť pozorne monitorovaní z hľadiska prejavov alebo príznakov týchto udalostí, ako je vysoká horúčka, hypotenzia, hypoxia, zimnica, tachykardia a bolesť hlavy (pozri časť 4.8). Liečba CRS má prebiehať podľa uváženia lekára na základe klinických prejavov pacienta a podľa algoritmu liečby CRS uvedeného v tabuľke 1.

Diagnostikovanie CRS vyžaduje vylúčenie alternatívnych príčin systémovej zápalovej odpovede, vrátane infekcie.

Liečba syndrómu uvoľnenia cytokínov súvisiaceho s Tecartusom

Pred podaním infúzie Tecartusu musí byť na pracovisku k dispozícii na podanie aspoň 1 dávka tocilizumabu, inhibítora receptorov interleukínu-6 (IL-6), na pacienta. Kvalifikované zdravotnícke zariadenie musí mať k dispozícii ďalšiu dávku tocilizumabu do 8 hodín po podaní každej predchádzajúcej dávky. Vo výnimočnom prípade, keď je tocilizumab nedostupný z dôvodu nedostatku, ktorý je uvedený v katalógu nedostatkových liekov Európskej agentúry pre lieky, musí mať zdravotnícke zariadenie prístup k vhodným alternatívnym opatreniam na liečbu CRS namiesto tocilizumabu.

Boli vyvinuté postupy liečby na zmiernenie niektorých príznakov CRS u pacientov užívajúcich Tecartus. Tie zahŕňajú použitie tocilizumabu alebo tocilizumabu a kortikosteroidov, ako je zhrnuté v tabuľke 1. Pacienti, u ktorých sa vyskytne CRS 2. alebo vyššieho stupňa (napr. hypotenzia, nereagovanie na tekutiny alebo hypoxia vyžadujúca suplementáciu kyslíkom), musia byť

monitorovaní kontinuálnou telemetriou srdca a pulzovou oxymetriou. V prípade pacientov so závažným CRS zvážte vykonanie echokardiogramu na posúdenie funkcie srdca. V prípade závažného alebo život ohrozujúceho CRS zvážte podpornú liečbu v rámci intenzívnej starostlivosti.

Je známe, že CRS súvisí s dysfunkciou cieľových orgánov (napr. pečenej, obličkovej, srdcovej a pľúcnej). Okrem toho môže pri CRS dôjsť k zhoršeniu existujúcich patologických stavov orgánov. Pacienti s medicínsky významnou dysfunkciou srdca sa musia liečiť podľa noriem intenzívnej starostlivosti a majú sa zvážiť určité opatrenia, napríklad echokardiografia. V niektorých prípadoch sa v podmienkach CRS môže vyskytnúť syndróm aktivácie makrofágov (MAS) a hemofagocytárna lymfocytóza (HLH).

U pacientov so závažným alebo nereagujúcim CRS sa má zvážiť vyšetrenie na hemofagocytujúcu lymfocytózu/syndróm aktivovaných makrofágov (HLH/MAS).

Tecartus po podaní tocilizumabu a kortikosteroidov naďalej expanduje a pretrváva. Na liečbu CRS súvisiaceho s Tecartusom sa neodporúča použiť antagonistov tumor nekrotizujúceho faktora (TNF).

Tabuľka 1 Klasifikácia CRS a usmernenia pre liečbu

Stupeň CRS (a)	Tocilizumab	Kortikosteroidy
1. stupeň Príznaky vyžadujú iba symptomatickú liečbu (napr. horúčka, nauzea, únava, bolesť hlavy, myalgia, malátnosť).	Ak po 24 hodinách nedôjde k zlepšeniu, podávajte intravenózne tocilizumab 8 mg/kg počas 1 hodiny (dávka nemá prekročiť 800 mg).	N/A
2. stupeň Príznaky vyžadujú a reagujú na stredne intenzívny zásah. Potreba kyslíka menej ako 40 % FiO ₂ alebo hypotenzia reagujúca na tekutiny alebo nízku dávku jedného vazopresora alebo toxicita orgánov 2. stupňa (b).	Podajte tocilizumab (c) 8 mg/kg intravenózne počas 1 hodiny (neprekračujte 800 mg). Opakujte podanie tocilizumabu každých 8 hodín podľa potreby, ak nereaguje na intravenózne tekutiny alebo zvýšený suplementovaný kyslík. Obmedzte na maximálne 3 dávky počas 24 hodín; celkovo maximálne 4 dávky, ak sa nedosiahlo klinické zlepšenie prejavov a príznakov CRS alebo ak nebola žiadna odpoveď na druhú alebo ďalšie dávky tocilizumabu, zvážte alternatívne opatrenia na liečbu CRS. Ak dôjde k zlepšeniu, vysaďte tocilizumab.	Ak nedôjde k zlepšeniu do 24 hodín od začiatku liečby tocilizumabom, liečte podľa 3. stupňa. Ak dôjde k zlepšeniu, znížte dávku kortikosteroidov a liečte ako v prípade 1. stupňa.
3. stupeň Príznaky vyžadujú a reagujú na agresívny zásah. Potreba kyslíka vyššia alebo rovnajúca sa 40 % FiO ₂ alebo hypotenzia vyžadujúca vysokú dávku alebo viaceré vazopresory alebo toxicita orgánov 3. stupňa alebo transaminítida 4. stupňa.	Podľa 2. stupňa	Podajte metylprednizolón 1 mg/kg intravenózne dvakrát denne alebo ekvivalentný dexametazón (napr. 10 mg intravenózne každých 6 hodín), kým stav neklesne na 1. stupeň, a potom znížte dávku kortikosteroidov. Ak dôjde k zlepšeniu, liečte ako v prípade 2. stupňa. Ak nedôjde k zlepšeniu, liečte ako v prípade 4. stupňa.

Stupeň CRS (a)	Tocilizumab	Kortikosteroidy
4. stupeň Život ohrozujúce príznaky. Potreba ventilácie alebo kontinuálnej veno-venózne hemodialýzy alebo toxicita orgánov 4. stupňa (okrem transaminítidy).	Podľa 2. stupňa	Podajte metylprednizolón 1 000 mg/deň intravenózne počas 3 dní. Ak dôjde k zlepšeniu, znižujte dávku kortikosteroidov a liečte podľa 3. stupňa. Ak nedôjde k zlepšeniu, zvážte alternatívne imunosupresíva.

N/A = nie je k dispozícii/nevzťahuje sa

(a) Lee a kol. 2014.

(b) Pozri tabuľku 2 na liečbu neurologických nežiaducich reakcií.

(c) Podrobnejšie informácie pozri v súhrne charakteristických vlastností lieku pre tocilizumab.

Neurologické nežiaduce reakcie

U pacientov liečených Tecartusom sa pozorovali závažné neurologické nežiaduce reakcie známe aj ako syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. Stredná hodnota času do nástupu bola 7 dní (rozsah: 1 až 262 dní) po infúzii Tecartusu (pozri časť 4.8).

Pacienti, u ktorých sa vyskytne neurologická toxicita/ICANS 2. alebo vyššieho stupňa, musia byť monitorovaní kontinuálnou telemetriou srdca a pulzovou oxymetriou. V prípade závažnej alebo život ohrozujúcej neurologickej toxicity/ICANS poskytnite podpornú liečbu v rámci intenzívnej starostlivosti. Pri nežiaducich reakciách 2. alebo vyššieho stupňa sa majú zvážiť nesesatívne antiepileptiká, podľa klinickej indikácie. Boli vyvinuté postupy liečby na zmiernenie neurologických nežiaducich reakcií u pacientov užívajúcich Tecartus. Tie zahŕňajú použitie tocilizumabu (pri súbežnom CRS) a/alebo kortikosteroidov na stredne závažné, závažné alebo život ohrozujúce neurologické nežiaduce reakcie, ako je zhrnuté v tabuľke 2.

Tabuľka 2 Klasifikácia neurologických nežiaducich reakcií/ICANS a usmernenia na liečbu

Vyhodnotenie stupňa	Súbežný CRS	Bez súbežného CRS
2. stupeň	Podajte tocilizumab podľa tabuľky 1 na liečbu CRS 2. stupňa. Ak nedôjde k zlepšeniu do 24 hodín od začiatku liečby tocilizumabom, podajte dexametazón 10 mg intravenózne každých 6 hodín, kým stav neklesne na 1. stupeň alebo nižšie, a potom znižujte dávku kortikosteroidov. Ak dôjde k zlepšeniu, vysaďte tocilizumab. Ak stále nedôjde k zlepšeniu, liečte podľa 3. stupňa.	Podajte dexametazón 10 mg intravenózne každých 6 hodín, kým stav neklesne na 1. stupeň alebo nižšie. Ak dôjde k zlepšeniu, znižujte dávku kortikosteroidov.
	Zvážte nesesatívne antiepileptiká (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov.	
3. stupeň	Podajte tocilizumab podľa tabuľky 1 na liečbu CRS 2. stupňa. Okrem toho podajte dexametazón 10 mg intravenózne s prvou dávkou tocilizumabu a opakujte dávku každých 6 hodín. Pokračujte s užívaním dexametazónu, kým stav neklesne na 1. stupeň alebo nižšie, a potom znižujte dávku kortikosteroidov. Ak dôjde k zlepšeniu, vysaďte tocilizumab a liečte podľa 2. stupňa. Ak stále nedôjde k zlepšeniu, liečte podľa 4. stupňa.	Podajte dexametazón 10 mg intravenózne každých 6 hodín. Pokračujte s užívaním dexametazónu, kým stav neklesne na 1. stupeň alebo nižšie, a potom znižujte dávku kortikosteroidov. Ak nedôjde k zlepšeniu, liečte ako v prípade 4. stupňa.
	Zvážte nesesatívne antiepileptiká (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov.	

Vyhodnotenie stupňa	Súbežný CRS	Bez súbežného CRS
4. stupeň	<p>Podajte tocilizumab podľa tabuľky 1 na liečbu CRS 2. stupňa.</p> <p>Podajte metylprednizolón 1 000 mg/deň intravenózne s prvou dávkou tocilizumabu a ďalšie 2 dni podávajte metylprednizolón 1 000 mg/deň intravenózne.</p> <p>Ak dôjde k zlepšeniu, liečte podľa 3. stupňa.</p> <p>Ak nedôjde k zlepšeniu, zvážte alternatívne imunosupresíva.</p>	<p>Podajte metylprednizolón 1 000 mg/deň intravenózne počas 3 dní.</p> <p>Ak dôjde k zlepšeniu, liečte podľa 3. stupňa.</p> <p>Ak nedôjde k zlepšeniu, zvážte alternatívne imunosupresíva.</p>
	Zvážte nesesatívne antiepileptiká (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov.	

Infekcie a febrilná neutropénia

Pri použití Tecartusu boli veľmi často pozorované závažné infekcie, ktoré môžu byť život ohrozujúce (pozri časť 4.8).

Pacienti musia byť sledovaní z hľadiska prejavov a príznakov infekcie pred, počas a po infúzii a liečení podľa potreby. Profylaktické antibiotiká sa musia podávať podľa štandardných inštitucionálnych usmernení.

U pacientov sa po infúzii Tecartusu pozorovala febrilná neutropénia (pozri časť 4.8), ktorá sa môže vyskytovať súbežne s CRS. V prípade febrilnej neutropénie vyhodnoťte infekciu a liečte širokospektrálnymi antibiotikami, tekutinami a inou podpornou starostlivosťou, ako je lekársky indikované.

U imunosuprimovaných pacientov boli hlásené život ohrozujúce a smrteľné oportúnne infekcie vrátane rozptýlených mykotických infekcií a vírusovej reaktívacie (napr. HHV-6 a progresívna multifokálna leukoencefalopatia). Možnosť týchto infekcií sa má zvážiť u pacientov s neurologickými udalosťami a musia sa vykonať príslušné diagnostické vyhodnotenia.

Vírusová reaktívacia

U pacientov liečených liekmi namierenými proti B-bunkám sa môže vyskytnúť vírusová reaktívacia, napr. reaktívacia vírusu hepatitídy B (HBV), ktorá môže viesť k fulminantnej hepatitíde, zlyhaniu pečene a smrti.

Dlhotrvalé cytopénie

Pacienti môžu po lymfodeplečnej chemoterapii a infúzii Tecartusu niekoľko týždňov vykazovať cytopénie, ktoré sa musia liečiť podľa štandardných usmernení. Dlhotrvalé cytopénie 3. alebo vyššieho stupňa sa po infúzii Tecartusu vyskytovali veľmi často a zahŕňali trombocytopéniu, neutropéniu a anémiu (pozri časť 4.8). Po infúzii Tecartusu sa musí monitorovať krvný obraz pacienta.

Hypogamaglobulinémia

U pacientov, ktorí sú liečení Tecartusom, sa môže vyskytnúť aplázia B-buniek vedúca k hypogamaglobulinémii. Hypogamaglobulinémia bola veľmi často pozorovaná u pacientov liečených Tecartusom (pozri časť 4.8). Hypogamaglobulinémia predisponuje pacientov na infekcie. Po liečbe Tecartusom sa majú monitorovať hladiny imunoglobulínu a kontrolovať pomocou preventívnych opatrení proti infekcii, antibiotickej profylaxie a substitúciou imunoglobulínu v prípade rekurentných infekcií, pričom sa musí postupovať podľa štandardných usmernení.

Reakcie z precitlivenosti

Môžu sa vyskytnúť závažné reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie, spôsobené DMSO alebo reziduálnym gentamycínom v Tecartuse.

Sekundárne malignity

U pacientov liečených Tecartusom môžu vzniknúť sekundárne malignity. Pacienti musia byť počas celého života monitorovaní z hľadiska sekundárnych malignít. V prípade, že sa vyskytne sekundárna malignita, kontaktujte spoločnosť, aby ste získali pokyny týkajúce sa odberu vzoriek od pacienta na testovanie.

Syndróm nádorového rozpadu (TLS)

Občas sa pozoroval TLS, ktorý môže byť závažný. Na minimalizovanie rizika TLS je potrebné, aby pacienti so zvýšenou hladinou kyseliny močovej alebo s vysokou nádorovou záťažou dostali pred infúziou Tecartusu alopurinol alebo alternatívnu profylaxiu. Musia sa monitorovať prejavy a príznaky TLS a udalosti liečiť podľa usmernení pre štandardnú starostlivosť.

Predchádzajúca transplantácia kmeňových buniek (GvHD)

Neodporúča sa, aby pacienti, ktorí podstúpili alogénnu transplantáciu kmeňových buniek a majú aktívnu akútnu alebo chronickú GvHD, dostali liečbu Tecartusom z dôvodu potenciálneho rizika zhoršenia GvHD.

Predchádzajúca liečba pomocou anti-CD19

Tecartus sa neodporúča, ak pacient relaboval pri CD19-negatívnom ochorení po predchádzajúcej liečbe s použitím anti-CD19.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje 300 mg sodíka na infúziu, čo zodpovedá 15 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Dlhodobé sledovanie

Od pacientov sa očakáva, že budú zaregistrovaní v registri a budú sledovaní v registri za účelom lepšieho porozumenia dlhodobej bezpečnosti a účinnosti Tecartusu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Profylaktické použitie systémových kortikosteroidov môže narúšať účinok Tecartusu. Pred podaním infúzie sa preto neodporúča profylaktické použitie systémových kortikosteroidov (pozri časť 4.2).

Podávanie kortikosteroidov podľa usmernení na liečbu toxicít neovplyvňuje expanziu a pretrvávanie CAR T-buniek.

Živé vakcíny

Bezpečnosť imunizácie so živými vírusovými vakcínami počas liečby alebo po liečbe Tecartusom sa neskúmala. Ako bezpečnostné opatrenie sa očkovanie živými vírusovými vakcínami neodporúča najmenej 6 týždňov pred začiatkom lymfodeplečnej chemoterapie, počas liečby Tecartusom a až do obnovenia imunity po liečbe.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Pred začiatkom liečby Tecartusom sa musí overiť stav gravidity u žien vo fertilnom veku.

Informácie o potrebe účinnej antikoncepcie u pacientov, ktorí dostávajú lymfodeplečnú chemoterapiu, nájdete v informáciách o predpisovaní lymfodeplečnej chemoterapie.

K dispozícii nie sú dostatočné údaje o expozícii, aby mohlo byť vydané odporúčanie týkajúce sa trvania antikoncepcie po liečbe Tecartusom.

Gravidita

K dispozícii nie sú údaje o použití Tecartusu u gravidných žien. S Tecartusom sa neuskutočnili žiadne štúdie reprodukčnej a vývinovej toxicity na zvieratách na posúdenie toho, či liek môže spôsobiť poškodenie plodu pri podávaní gravidnej žene (pozri časť 5.3).

Nie je známe, či má Tecartus potenciál preniesť sa na plod. Ak transdukované bunky prejdú cez placentu, na základe mechanizmu účinku môžu spôsobiť fetálnu toxicitu vrátane lymfocytopenie B-lymfocytov. Tecartus sa preto neodporúča u žien, ktoré sú gravidné, ani u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu. Gravidné ženy musia byť informované o potenciálnych rizikách pre plod. Gravidita po liečbe Tecartusom sa musí konzultovať s ošetrojúcim lekárom.

Musí sa zväziť vyhodnotenie hladiny imunoglobulínov a B-buniek u novorodencov matiek liečených Tecartusom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa Tecartus vylučuje do ľudského mlieka alebo sa prenáša na dojčené dieťa. Dojčiace ženy musia byť poučené o potenciálnom riziku pre dojčené dieťa.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o účinku Tecartusu na fertilitu. Účinky na fertilitu mužov a žien sa v štúdiách na zvieratách nehodnotili.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tecartus má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Vzhľadom na potenciál neurologických udalostí vrátane zmeneného duševného stavu alebo záchvatov sa musia pacienti vyhnúť vedeniu vozidiel alebo obsluhu ťažkých alebo potenciálne nebezpečných strojov najmenej 8 týždňov po infúzii alebo kým neodznajú neurologické nežiaduce reakcie.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Lymfóm z plášťových buniek

Údaje o bezpečnosti opísané v tejto časti odzrkadľujú expozíciu Tecartusu v štúdiu 2. fázy ZUMA-2, v ktorej dostalo celkovo 82 pacientov s recidivujúcim/refraktérnym MCL jednu dávku CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek (2×10^6 alebo $0,5 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-buniek/kg) na základe odporúčanej dávky, ktorá bola založená na telesnej hmotnosti.

Najvýznamnejšie a najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie boli CRS (91 %), infekcie (55 %) a encefalopatia (51 %).

Závažné nežiaduce reakcie sa vyskytli u 56 % pacientov. Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie zahŕňali encefalopatiu (26 %), infekcie (28 %) a syndróm uvoľnenia cytokínov (15 %).

Nežiaduce reakcie 3. alebo vyššieho stupňa boli hlásené u 67 % pacientov. Najčastejšie nehematologické nežiaduce reakcie 3. alebo vyššieho stupňa zahŕňali infekcie (34 %) a encefalopatiu (24 %). Najčastejšie hematologické nežiaduce reakcie 3. alebo vyššieho stupňa zahŕňali neutropéniu (99 %), leukopéniu (98 %), lymfopéniu (96 %), trombocytopeniu (65 %) a anémiu (56 %).

Akútna lymfoblastická leukémia

Údaje o bezpečnosti opísané v tejto časti odzrkadľujú expozíciu Tecartusu v štúdiu 1./2. fázy ZUMA-3, v ktorej dostalo celkovo 100 pacientov s recidivujúcou/refraktórnou ALL B-bunkových prekursorov jednu dávku CAR-positívnych životaschopných T-buniek ($0,5 \times 10^6$, 1×10^6 alebo 2×10^6 anti-CD19 CAR T-buniek/kg) na základe odporúčanej dávky, ktorá bola založená na telesnej hmotnosti.

Najvýznamnejšie a najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie boli CRS (91 %), encefalopatia (57 %) a infekcie (41 %).

Závažné nežiaduce reakcie sa vyskytli u 70 % pacientov. Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie zahŕňali CRS (25 %), infekcie (22 %) a encefalopatiu (21 %).

Nežiaduce reakcie 3. alebo vyššieho stupňa boli hlásené u 76 % pacientov. Najčastejšie nehematologické nežiaduce reakcie 3. alebo vyššieho stupňa zahŕňali infekcie (27 %), CRS (25 %) a encefalopatiu (22 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie opísané v tejto časti boli identifikované u celkovo 182 pacientov vystavených Tecartusu v dvoch multicentrických pivotných klinických štúdiách ZUMA-2 (n = 82) a ZUMA-3 (n = 100). Tieto reakcie sú uvedené podľa triedy orgánového systému a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$) a časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3 Nežiaduce liekové reakcie zistené pri použití Tecartusu

Trieda orgánových systémov (SOC)	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy		
	Veľmi časté	Nešpecifikované patogénne infekcie Bakteriálne infekcie Mykotické infekcie Vírusové infekcie
Poruchy krvi a lymfatického systému		
	Veľmi časté	Leukopénia ^a Neutropénia ^a Lymfopénia ^a Trombocytopénia ^a Anémia ^a Febrilná neutropénia
	Časté	Koagulopatia
Poruchy imunitného systému		
	Veľmi časté	Syndróm uvoľnenia cytokínov ^b Hypogamaglobulinémia
	Časté	Precitlivosť Hemofagocytárna lymfohistiocytóza

Trieda orgánových systémov (SOC)	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy		
	Veľmi časté	Hypofosfatémia ^a Znížená chuť do jedla Hypomagnezémia Hyperglykémia ^a
	Časté	Hypoalbuminémia ^a Dehydratácia
Psychické poruchy		
	Veľmi časté	Delírium Úzkosť Nespavosť
Poruchy nervového systému		
	Veľmi časté	Encefalopatia Tras Bolesť hlavy Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS ^{b, c}) Afázia Závraty Neuropatia
	Časté	Záchvaty Ataxia Zvýšený intrakraniálny tlak
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		
	Veľmi časté	Tachykardie Bradykardie
	Časté	Neventrikulárne arytmie
Poruchy ciev		
	Veľmi časté	Hypotenzia Hypertenzia Hemorágia
	Časté	Trombóza
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
	Veľmi časté	Kašeľ Dyspnoe Pleurálna efúzia Hypoxia
	Časté	Zlyhanie dýchania Edém pľúc
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
	Veľmi časté	Nauzea Hnačka Zápcha Abdominálna bolesť Vracanie Orálna bolesť
	Časté	Sucho v ústach Dysfágia
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
	Veľmi časté	Vyrážka Porucha kože
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
	Veľmi časté	Muskuloskeletálna bolesť Motorická dysfunkcia
Poruchy obličiek a močových ciest		
	Veľmi časté	Renálna insuficiencia
	Časté	Znížený výdaj moču

Trieda orgánových systémov (SOC)	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
	Veľmi časté	Edém Únava Horúčka Bolesť Zimnica
	Časté	Reakcia súvisiaca s infúziou
Poruchy oka		
	Časté	Poškodenie zraku
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		
	Veľmi časté	Zvýšenie hodnoty alanínaminotransferázy ^a Zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi ^a Zvýšenie hodnoty aspartátaminotransferázy ^a Hypokalcémia ^a Hyponatriémia ^a Zvýšená hladina priameho bilirubínu ^a Hypokaliémia ^a
	Časté	Zvýšená hladina bilirubínu ^a
V tabuľke 3 sú uvedené len cytopénie, ktoré viedli k i) novým alebo zhoršujúcim sa klinickým následkom alebo ii) vyžadovali liečbu alebo iii) úpravu súčasnej liečby. ^a Frekvencia na základe laboratórneho parametra 3. alebo vyššieho stupňa. ^b Pozri časť Opis vybraných nežiaducich reakcií. ^c Frekvencia ICANS bola odhadnutá z udalostí nahlásených po uvedení lieku na trh. Posledný termín prijatia údajov pre štúdiu ZUMA-2: 24. júla 2021; posledný termín prijatia údajov pre štúdiu ZUMA-3: 23. júla 2021.		

Popis vybraných nežiaducich reakcií zo štúdií ZUMA-2 a ZUMA-3 (n = 182)

Syndróm uvoľnenia cytokínov

CRS sa vyskytol u 91 % pacientov. Dvadsať percent (20 %) pacientov malo CRS 3. alebo vyššieho stupňa (závažný alebo život ohrozujúci). Stredná hodnota času do nástupu bola 3 dni (rozsah: od 1 do 13 dní) a stredná hodnota trvania bola 9 dní (rozsah: od 1 do 63 dní). Deväťdesiatšedem percent (97 %) pacientov sa vyliečilo z CRS.

Najčastejšie prejavy alebo príznaky spojené s CRS u pacientov, v prípade ktorých sa CRS vyskytol, zahŕňali pyrexiu (94 %), hypotenziu (64 %), hypoxiu (32 %), zimnicu (31 %), tachykardiu (27 %), sínusovú tachykardiu (23 %), bolesť hlavy (22 %), únavu (16 %) a nauzeu (13 %). Závažné nežiaduce reakcie, ktoré môžu byť spojené s CRS, zahŕňali hypotenziu (22 %), pyrexiu (15 %), hypoxiu (9 %), tachykardiu (3 %), dyspnoe (2 %) a sínusovú tachykardiu (2 %). Pokyny na monitorovanie a liečbu nájdete v časti 4.4.

Neurologické udalosti a nežiaduce reakcie

Neurologické nežiaduce reakcie sa vyskytli u 69 % pacientov. Tridsaťdva percent (32 %) pacientov malo 3. alebo vyšší stupeň (závažné alebo život ohrozujúce) nežiaducich reakcií. Stredná hodnota času do nástupu bola 7 dní (rozsah: od 1 do 262 dní). Z neurologických udalostí sa vyliečilo 113 zo 125 (90,4 %) pacientov so strednou hodnotou trvania 12 dní (rozsah: od 1 do 708 dní). U troch pacientov sa vyskytli pretrvávajúce neurologické udalosti v čase smrti vrátane jedného pacienta s uvádzanou udalosťou závažnej encefalopatie a ďalšieho pacienta s uvádzanou udalosťou závažného stavu zmätenosti. Ostatné nevyriešené neurologické udalosti boli 2. stupňa. U deväťdesiatichtroch percent všetkých liečených pacientov sa vyskytol prvý CRS alebo neurologická udalosť do prvých 7 dní po podaní infúzie Tecartusu.

Najčastejšie neurologické nežiaduce reakcie vrátane ICANS predstavovali tras (32 %), stav zmätenosti (27 %), encefalopatiu (27 %), afáziu (21 %) a agitáciu (11 %). U pacientov liečených Tecartusom sa vyskytli závažné nežiaduce reakcie vrátane encefalopatie (15 %), afázie (6 %), stavu zmätenosti (5 %)

a závažných prípadov cerebrálneho edému, ktorý môže byť smrteľný. Pokyny na monitorovanie a liečbu nájdete v časti 4.4.

Febrilná neutropénia a infekcie

U 12 % pacientov sa po infúzii Tecartusu pozorovala febrilná neutropénia. Infekcie sa vyskytli u 87 zo 182 pacientov liečených Tecartusom v štúdiách ZUMA-2 a ZUMA-3. Tretí alebo vyšší stupeň (závažné, život ohrozujúce alebo fatálne) infekcií sa vyskytol u 30 % pacientov vrátane infekcií spôsobených nešpecifikovaným patogénom u 23 %, bakteriálnych infekcií u 8 %, plesňových infekcií u 2 % a vírusových infekcií u 4 % pacientov. Pokyny na monitorovanie a liečbu nájdete v časti 4.4.

Dlhotrvalé cytopénie

Cytopénie sú veľmi časté po predchádzajúcej lymfodeplečnej chemoterapii a liečbe Tecartusom.

Dlhotrvalé (stále prítomné na 30. deň alebo s nástupom na 30. deň alebo po ňom) cytopénie 3. alebo vyššieho stupňa sa vyskytli u 48 % pacientov a zahŕňali neutropéniu (34 %), trombocytopéniu (27 %) a anémiu (15 %). Pokyny na liečbu nájdete v časti 4.4.

Hypogamaglobulinémia

Hypogamaglobulinémia sa vyskytla u 12 % pacientov. Hypogamaglobulinémia 3. alebo vyššieho stupňa sa vyskytovala u 1 % pacientov. Pokyny na liečbu nájdete v časti 4.4.

Imunogenicitá

Imunogenicitá Tecartusu bola hodnotená s použitím enzýmovo viazanej imunisorbentnej analýzy (ELISA) na detekciu väzbových protilátok proti FMC63, pôvodnej protilátke anti-CD19 CAR. Dosiaľ sa u pacientov s MCL nepozorovala protilátková imunogenicitá anti-CD19 CAR T-buniek. Na základe úvodného skriningového testu malo 17 pacientov v štúdiu ZUMA-2 pozitívny test na protilátky v akomkoľvek časovom bode, potvrdzujúci test na základe ortogonálnych buniek však preukázal, že všetkých 17 pacientov v štúdiu ZUMA-2 bolo negatívnych na protilátky vo všetkých skúmaných časových bodoch. Na základe úvodného skriningového testu malo 16 pacientov v štúdiu ZUMA-3 pozitívny test na protilátky v akomkoľvek časovom bode. Spomedzi pacientov s hodnotiteľnými vzorkami na potvrdzujúce testovanie sa u dvoch pacientov potvrdila pozitivita na protilátky po liečbe. Jeden z týchto dvoch pacientov mal potvrdený pozitívny výsledok na protilátky v 6. mesiaci. Druhý pacient mal potvrdený pozitívny výsledok na protilátky po opakovanej liečbe v 28. deň a v 3. mesiaci. K dispozícii nie sú žiadne dôkazy o tom, že sa u týchto pacientov zmenili kinetika pôvodnej expanzie, funkcia CAR T-buniek a pretrvávanie Tecartusu alebo bezpečnosť či účinnosť Tecartusu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa prejavov predávkovania Tecartusom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné cytostatiká, ATC kód: L01XL06.

Mechanizmus účinku

Tecartus, imunoterapeutický liek vytvorený z geneticky modifikovaných autológných T-buniek namierených proti CD19, sa viaže na nádorové a na normálne B-bunky s expresiou CD19. Po

interakcii anti-CD19 CAR T-buniek s cieľovými bunkami s expresiou CD19 aktivujú kostimulačná doména CD28 a signalizačná doména CD3-zeta downstream signalizačných kaskád, čo vedie k aktivácii T-buniek, proliferácii, získaniu efektorových funkcií a sekrécii zápalových cytokínov a chemokínov. Táto kaskáda vedie k usmrteniu buniek s expresiou CD19.

Farmakodynamické účinky

V štúdiách ZUMA-2 aj ZUMA-3 boli po infúzii Tecartusu hodnotené farmakodynamické odpovede počas 4-týždňového intervalu prostredníctvom merania prechodného zvýšenia hodnôt cytokínov, chemokínov a iných molekúl v krvi. Analyzovali sa hladiny cytokínov a chemokínov, ako sú IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , interferón-gama (IFN- γ) a IL-2 receptor alfa. Vrchol zvýšenia sa zvyčajne pozoroval v priebehu prvých 8 dní po infúzii a hladiny sa zvyčajne vrátili na východiskovú hodnotu v priebehu 28 dní.

Vzhľadom na cieľový mimonádorový účinok Tecartusu môže po liečbe dôjsť k výskytu aplázie B-buniek.

Translačné analýzy vykonané na identifikáciu súvislostí medzi hladinami cytokínov a výskytom CRS alebo neurologických príhod preukázali, že vyššie hladiny (vrchol a AUC v 1. mesiaci) viacerých sérových analytov vrátane IL-6, IL-10 a TNF- α boli spojené s neurologickými nežiaducimi reakciami 3. alebo vyššieho stupňa a s CRS 3. alebo vyššieho stupňa.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Recidivujúci alebo refraktérny MCL: ZUMA-2

V otvorenom multicentrickom skúšaní 2. fázy s jednou skupinou sa hodnotili účinnosť a bezpečnosť Tecartusu u dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym MCL, ktorí predtým dostali chemoterapiu obsahujúcu antracyklín alebo bendamustín, protilátku proti CD20 a inhibítor Brutonovej tyrozínkinázy (BTKi) (ibrutinib alebo akalabrutinib). Vhodní pacienti mali tiež progresiu ochorenia po poslednom režime alebo refraktérne ochorenie voči najnovšej liečbe. Nevhodní boli pacienti s aktívnou alebo závažnou infekciou, pacienti pred alogénnou transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek (HSCT), pacienti s detegovateľnými malígnymi bunkami v cerebrospinálnej tekutine alebo s metastázami v mozgu a pacienti s lymfómom CNS alebo poruchami CNS v anamnéze. Celkovo bolo do štúdie ZUMA-2 zaradených 74 pacientov (t. j. po leukaferéze) a 68 z týchto pacientov bolo liečených Tecartusom. Traja pacienti nedostali Tecartus z dôvodu neúspešnej výroby. Ďalší dvaja pacienti neboli liečení z dôvodu progresívneho ochorenia (smrti) po leukaferéze. Jeden pacient nebol liečený Tecartusom po absolvovaní lymfodeplečnej chemoterapie z dôvodu pretrvávajúcej aktívnej atriálnej fibrilácie. Celý analyzovaný súbor (FAS, full analysis set) bol definovaný ako všetci pacienti, ktorí podstúpili leukaferézu. Zhrnutie východiskových charakteristík pacientov je uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4 Súhrn východiskových charakteristík pre ZUMA-2

Kategória	Všetci s leukaferézou (FAS) (N = 74)
<i>Vek (roky)</i>	
Stredná hodnota (min, max)	65 (38, 79)
≥ 65	58 %
Mužské pohlavie	84 %
Stredná hodnota počtu predchádzajúcich terapií (min, max)	3 (1; 5)
<i>Podskupina s recidivujúcim/refraktérnym ochorením</i>	
Relaps po auto-SCT	42 %
Refraktérni voči poslednej liečbe MCL	39 %
Relaps po poslednej liečbe MCL	19 %

Kategória	Všetci s leukaferézou (FAS) (N = 74)
Pacienti s ochorením 4. stupňa	86 %
Pacienti s postihnutím kostnej drene	51 %
<i>Morfologické charakteristiky</i>	
Klasický MCL	54 %
Blastoidný MCL	26 %
Iné	1 %
Neznáme	19 %
<i>Absolvovaná premostujúca liečba</i>	
Áno	38 %
Nie	62 %
<i>IHC Ki-67 z centrálného laboratória</i>	
N	49
Stredná hodnota	65 %
Auto-SCT: autológny transplantát kmeňových buniek; IHC: imunohistochémia; max: maximum; MCL: lymfóm z plášťových buniek; min: minimum.	

Tecartus sa podával pacientom ako jedna intravenózna infúzia v cieľovej dávke 2×10^6 anti-CD19 CAR T-buniek/kg (maximálna povolená dávka: 2×10^8 buniek) po režime lymfodeplečnej chemoterapie zloženej z intravenózneho cyklofosfamidu 500 mg/m^2 a intravenózneho fludarabínu 30 mg/m^2 , oba podané v 5., 4. a 3. deň pred liečbou. Premostujúca liečba medzi leukaferézou a lymfodeplečnou chemoterapiou bola povolená na kontrolu záťažou ochorením.

U pacientov liečených Tecartusom bola stredná hodnota času od leukaferézy po uvoľnenie lieku 13 dní (rozsah: od 9 do 20 dní) a stredná hodnota času od leukaferézy po infúziu Tecartusu bola 27 dní (rozsah: od 19 do 74 dní s jednou výnimkou 134 dní). Stredná hodnota dávky bola $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-buniek/kg. Všetci pacienti dostali infúziu Tecartusu v 0. deň a boli hospitalizovaní minimálne do 7. dňa.

Primárnym koncovým ukazovateľom bola miera objektívnej odpovede (ORR) určená podľa kritérií Lugano 2014 nezávislou revíznou komisiou. Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali trvanie odpovede (DOR), celkové prežitie (OS), prežitie bez progresie (PFS) a závažnosť nežiaducich udalostí.

Na účely primárnej analýzy bol analyzovaný súbor definovaný a priori a pozostával z prvých 60 pacientov liečených Tecartusom, ktorí boli vyhodnotení z hľadiska odpovede 6 mesiacov po posúdení ochorenia v 4. týždni po podaní infúzie Tecartusu. V tomto analyzovanom súbore 60 pacientov bola ORR 93 % s mierou CR 67 %. ORR bola významne vyššia ako vopred špecifikovaná historická kontrolná miera 25 % na hladine významnosti 1-stranného testu 0,025 ($p < 0,0001$).

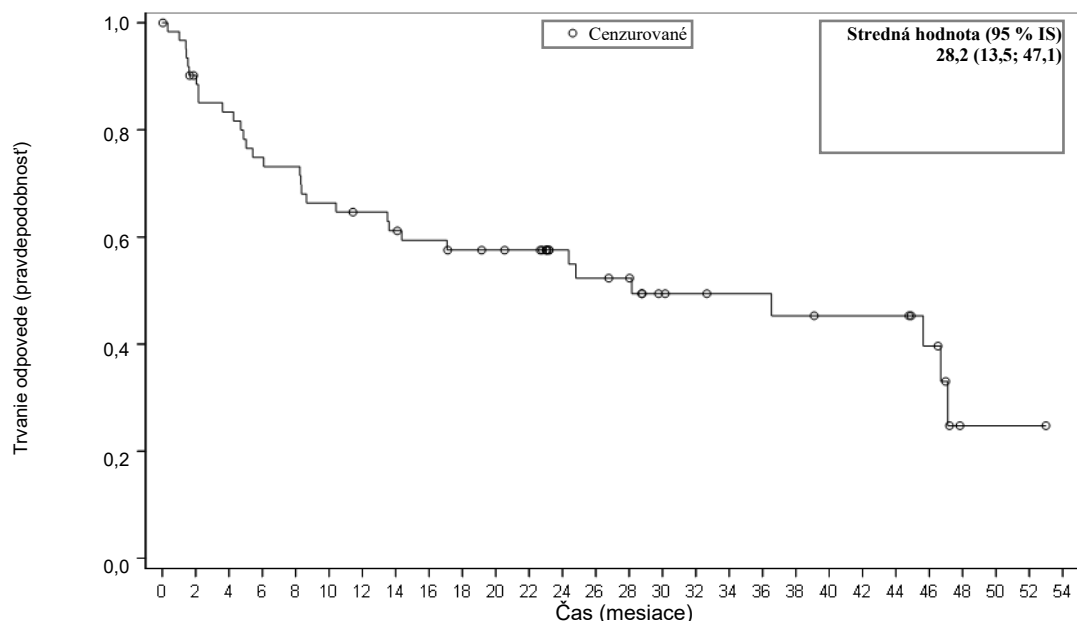
Aktualizované analýzy v rámci 24-mesačného sledovania účinnosti sa vykonali s použitím upraveného analyzovaného súboru so zámerom liečiť (mITT, modified intent to treat), ktorý pozostával zo 68 pacientov liečených Tecartusom. V analýze v rámci 24-mesačného sledovania u 68 pacientov v analyzovanom súbore mITT bola miera ORR 91 % a miera CR 68 %.

Výsledky v súbore FAS pre primárnu analýzu a pre analýzu v rámci 24-mesačného sledovania sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5 Súhrn výsledkov účinnosti pre ZUMA-2

Kategória	Všetci s leukaferézou ^a (FAS) (N = 74)	
	Primárna analýza	Sledovanie po 24 mesiacoch
Miera objektívnej odpovede (ORR), n (%) [95 % IS]	62 (84 %) [73,4; 91,3]	62 (84 %) [73,4; 91,3]
CR n (%) [95 % IS]	44 (59 %) [47,4; 70,7]	46 (62 %) [50,1; 73,2]
PR n (%) [95 % IS]	18 (24 %) [15,1; 35,7]	16 (22 %) [12,9; 32,7]
Trvanie odpovede (DOR)^b		
Stredná hodnota v mesiacoch [95 % IS]	NR [10,4; NE]	28,2 (13,5; 47,1)
Rozsah ^c v mesiacoch	0,0+; 35,0+	0,0+; 53,0+
Pretrvávajúce odpovede, CR+PR, CR, n (%) ^d	32 (43 %), 30 (41 %)	25 (34 %), 25 (34 %)
Prežitie bez progresie		
Stredná hodnota, mesiace [95 % IS]	16,2 [9,9; NE]	24,0 (10,1; 48,2)
	Celkové prežitie	
Stredná hodnota, mesiace [95 % IS]	NR [24,6; NE]	47,4 (24,6; NE)
6-mesačné OS (%) [95 % IS]	83,6 [72,9; 90,3]	83,6 [72,9; 90,3]
12-mesačné OS (%) [95 % IS]	76,6 [65,1; 84,8]	76,7 [65,3; 84,8]
24-mesačné OS (%) [95 % IS]	66,5 (52,8; 77,1)	63,0 [50,9; 70,3]
30-mesačné OS (%) [95 % IS]	Neaplikovateľné	56,2 (44,1; 66,7)
36-mesačné OS (%) [95 % IS]	Neaplikovateľné	53,9 (41,5; 64,8)
54-mesačné OS (%) [95 % IS]	Neaplikovateľné	38,7 (24,8; 52,4)
Stredná hodnota času sledovania v mesiacoch (min, max)	16,8 (7,2; 37,6)	36,6 (27,3; 57,0)
<p>IS: interval spoľahlivosti; CR: úplná remisia; FAS: celý analyzovaný súbor; NE: neodhadnuteľné; NR: nedosiahlo sa; OS: celkové prežitie; PR: čiastočná remisia.</p> <p>a Zo 74 pacientov, ktorí boli zaradení do štúdie (t. j. po leukaferéze), 69 pacientov dostalo lymfodeplečnú chemoterapiu a 68 pacientov dostalo Tecartus.</p> <p>b Zo všetkých pacientov odpovedajúcich na liečbu. DOR sa meria od dátumu prvej objektívnej odpovede do dátumu progresie alebo smrti.</p> <p>c Znamienko + znamená cenzurovanú hodnotu.</p> <p>d K dátumu uzávierky údajov. Percentuálne hodnoty sa vypočítajú pomocou celkového počtu pacientov v analyzovanom súbore ako menovateľa.</p>		

Obrázok 1 Kaplanova-Meierova DOR v súbore FAS



Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Tecartusom vo všetkých podskupinách pediatickej populácie pri liečbe MCL (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

Recidivujúca alebo refraktérna ALL B-bunkových prekursorov: ZUMA-3

V otvorenom multicentrickom skúšaní 2. fázy sa hodnotili účinnosť a bezpečnosť Tecartusu u dospelých pacientov s recidivujúcou alebo refraktérnou ALL B-bunkových prekursorov. Pojem recidivujúca alebo refraktérna bol definovaný ako jedno z nasledujúcich: primárne refraktérna; prvá recidíva po remisii trvajúcej ≤ 12 mesiacov; recidivujúca alebo refraktérna po liečbe druhej alebo vyššej línie; recidivujúca alebo refraktérna po alogénnej transplantácii kmeňových buniek (allo-SCT) (za predpokladu, že transplantácia sa vykonala ≥ 100 dní pred zaradením a že sa nepodávali žiadne imunosupresívne lieky ≤ 4 týždne pred zaradením). Zo štúdie boli vylúčení pacienti s aktívnou alebo závažnou infekciou, s aktívnou reakciou štepu proti hostiteľovi a s akýmkoľvek poruchami CNS v anamnéze. Za vhodných sa považovali pacienti s ochorením stupňa CNS-2 bez klinicky zjavných neurologických zmien. Celkovo bolo do 2. fázy štúdie ZUMA-3 zaradených 71 pacientov (t. j. po leukaferéze) a 55 z týchto pacientov bolo liečených Tecartusom. Šesť pacientov nedostalo Tecartus z dôvodu zlyhania výroby. Ďalší ôsmi pacienti neboli liečení primárne z dôvodu nežiaducich udalostí po leukaferéze. Dvaja pacienti, ktorí podstúpili leukaferézu a obdržali lymfodeplečnú chemoterapiu, neboli liečení Tecartusom, pričom u jedného pacienta sa vyskytla bakterémia a neutropenická horúčka a druhý pacient nesplnil kritériá spôsobilosti po lymfodeplečnej chemoterapii. Populácia FAS zahŕňala všetkých pacientov, ktorí podstúpili leukaferézu, a modifikovaný súbor na analýzu so zámerom liečiť (mITT, modified intend to treat) zahŕňa všetkých pacientov, ktorí podstúpili leukaferézu a boli liečení Tecartusom v 2. fáze. Zhrnutie východiskových charakteristík pacientov je uvedené v tabuľke 6.

Tabuľka 6 Súhrn východiskových charakteristík pre štúdiu 2. fázy ZUMA-3

Kategória	Všetci s leukaferézou (FAS) (N = 71)	Všetci liečení (mITT) (N = 55)
<i>Vek (roky)</i>		
Stredná hodnota (min, max)	44 (19 až 84)	40 (19 až 84)
Mužské pohlavie	58 %	60 %
Biela etnicita	72 %	67 %

Kategória	Všetci s leukaferézou (FAS) (N = 71)	Všetci liečení (mITT) (N = 55)
Primárne refraktérne ochorenie	30 %	33 %
Recidivujúce/refraktérne ochorenie po ≥ 2 líniiach liečby	76 %	78 %
Prvá recidíva, ak prvá remisia ≤ 12 mesiacov	28 %	29 %
<i>Počet línii predchádzajúcej liečby</i>		
Stredná hodnota (min, max)	2 (1 až 8)	2 (1 až 8)
≥ 3	48 %	47 %
<i>Predchádzajúce liečby</i>		
Allo-SCT	39 %	42 %
Blinatumomab	46 %	45 %
Inotuzumab	23 %	22 %
Chromozóm Philadelphia (Ph ⁺)	27 %	27 %
Allo-SCT: alogénna transplantácia kmeňových buniek; max: maximum; min: minimum.		

Po lymfodeplečnej chemoterapii sa Tecartus podával pacientom ako jedna intravenózna infúzia v cieľovej dávke 1×10^6 anti-CD19 CAR T-buniek/kg (maximálna povolená dávka: 1×10^8 buniek). Lymfodeplečný režim pozostával z intravenózneho cyklofosfamidu 900 mg/m² počas 60 minút 2. deň pred infúziou Tecartusu a intravenózneho fludarabínu 25 mg/m² počas 30 minút 4., 3. a 2. deň pred infúziou Tecartusu. Spomedzi 55 pacientov, ktorí dostali Tecartus, obdržalo 51 pacientov premošujúcu liečbu medzi leukaferézou a lymfodeplečnou chemoterapiou na kontrolu záťažových ochorením.

Stredná hodnota času od leukaferézy po dodanie lieku bola 16 dní (rozsah: od 11 do 42 dní) a stredná hodnota času od leukaferézy po infúziu Tecartusu bola 29 dní (rozsah: od 20 do 60 dní). Stredná hodnota dávky bola $1,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-buniek/kg. Všetci pacienti dostali infúziu Tecartusu v 0. deň a boli hospitalizovaní minimálne do 7. dňa.

Primárnym koncovým ukazovateľom bola miera celkovej úplnej remisie (OCR, overall complete remission) (úplná remisia [CR, complete remission] + úplná remisia s neúplným hematologickým zotavením [CRi]) u pacientov liečených Tecartusom, ktorá sa stanovila nezávislým preskúmaním. U 55 pacientov liečených Tecartusom (mITT) bola miera OCR 70,9 % s mierou CR 56,4 % (tabuľka 7), čo bolo výrazne viac ako vopred stanovená kontrolná miera 40 %. U 39 pacientov, ktorí dosiahli CR alebo CRi, bola stredná hodnota času do odpovede 1,1 mesiaca (rozsah: od 0,85 do 2,99 mesiaca).

Všetci liečení pacienti mali potenciálny čas sledovania ≥ 18 mesiacov so strednou hodnotou času sledovania 20,5 mesiaca (95 % IS: 0,3; 32,6 mesiaca) a strednou hodnotou času sledovania pre OS 24,0 mesiaca (95 % IS: 23,3; 24,6).

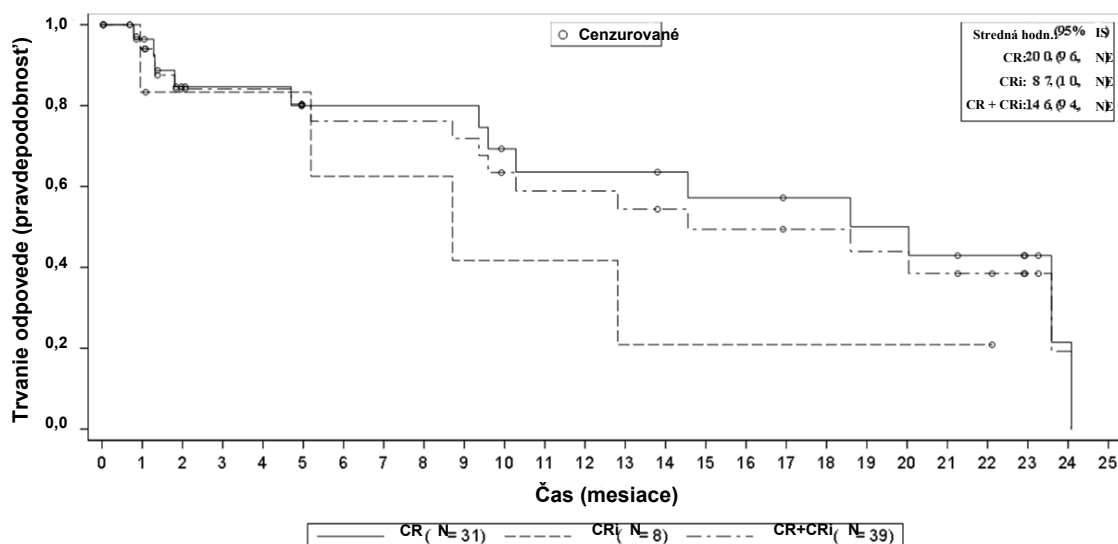
Tabuľka 7 Súhrn výsledkov účinnosti pre 2. fázu štúdie ZUMA-3

	FAS N = 71	mITT^a N = 55
Miera OCR (CR + CRi) n (%) [95 % IS]	39 (54,9) [43; 67]	39 (70,9) [57,0; 82,0]
Miera CR, n (%) [95 % IS]	31 (43,7) [32; 56]	31 (56,4) [42,0; 70,0]
Miera negatívneho minimálneho reziduálneho ochorenia (MRD) u pacientov s OCR (CR alebo CRi), n (%)	n = 39 38 (97 %)	n = 39 38 (97 %)
Trvanie remisie, stredná hodnota v mesiacoch [95 % IS] ^b Stredná hodnota rozsahu v mesiacoch	14,6 [9,4; NE] ^c (0,03+, 24,08+)	14,6 [9,4; NE] ^c (0,03+, 24,08+)

IS: interval spoľahlivosti; CR: úplná remisia; NE: neodhadnuteľné

- Zo 71 pacientov, ktorí boli zaradení do štúdie (a podstúpili leukaferézu), dostalo 57 pacientov kondicionálnu chemoterapiu a 55 pacientov dostalo Tecartus.
- Účastníci boli cenzurovaní pri svojom poslednom posúdiťelnom hodnotení ochorenia pred začatím novej protinádorovej liečby (s výnimkou opätovného nasadenia inhibítora tyrozínkinázy) alebo allo-SCT s cieľom vylúčiť akýkoľvek vplyv, ktorý by nová liečba mohla mať na DOR a ktorý by mohol prekryť vplyv KTE-X19. Výsledky analýzy, ktoré neboli cenzurované z hľadiska následnej allo-SCT alebo začatia novej protinádorovej liečby, boli v súlade s analýzami, ktoré boli cenzurované z hľadiska týchto udalostí.
- Trvanie remisie bolo definované iba pre účastníkov, ktorí dosiahli OCR, preto boli výsledky analýzy v populácii FAS a súbore mITT identické.

Obrázok 2 Kaplanova-Meierova DOR v súbore analýzy mITT^a



- Hodnota DOR bola definovaná iba pre účastníkov, ktorí dosiahli OCR, preto boli výsledky analýzy v populácii FAS a súbore mITT identické.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Tecartusom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s ALL B-bunkových prekursorov a udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Tecartusom na liečbu ALL v pediatrickej populácii s telesnou hmotnosťou nižšou ako 6 kg. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

Schválenie s podmienkou

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou.

To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku v populácii pacientov s MCL aj ALL. Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Bunková kinetika

Lymfóm z plášťových buniek

Po podaní infúzie 2×10^6 anti-CD19 CAR T-buniek/kg Tecartusu v štúdiu ZUMA-2 vykazovali anti-CD19 CAR T-bunky najprv rýchlu expanziu a do 3 mesiacov nasledoval pokles takmer na východiskové úrovne. Maximálne hladiny anti-CD19 CAR T-buniek sa objavili počas prvých 7 až 15 dní po infúzii.

U pacientov s MCL počet anti-CD19 CAR T-buniek v krvi súvisel s objektívnou odpoveďou (CR alebo PR) (tabuľka 8).

Tabuľka 8 Súhrn farmakokinetiky pre brexukabtagén autoleucel v ZUMA-2

Počet anti-CD19 CAR T-buniek	Pacienti s odpoveďou (CR alebo PR) (N = 63)	Pacienti bez odpovede (N = 5)	Hodnota P
Maximum (bunky/μl) Stredná hodnota [min; max], n	97,52 [0,24; 2 589,47], 62	0,39 [0,16; 22,02], 5	0,0020
AUC₀₋₂₈ (bunky/μl·deň) Stredná hodnota [min; max], n	1 386,28 [3,83 až $2,77 \times 10^4$], 62	5,51 [1,81; 293,86], 5	0,0013

Hodnota P sa vypočíta pomocou Wilcoxonovho testu

Stredná hodnota maximálnych hodnôt anti-CD19 CAR T-buniek bola 74,08 bunky/ μ l u pacientov s MCL vo veku ≥ 65 rokov (n = 39) a 112,45 bunky/ μ l u pacientov s MCL vo veku < 65 rokov (n = 28). Stredná hodnota hodnôt AUC anti-CD19 CAR T-buniek bola 876,48 bunky/ μ l·deň u pacientov s MCL vo veku ≥ 65 rokov a 1 640,21 bunky/ μ l·deň u pacientov s MCL vo veku < 65 rokov.

Akútna lymfoblastická leukémia

Po podaní infúzie cieľovej dávky 1×10^6 anti-CD19 CAR T-buniek/kg Tecartusu v štúdiu ZUMA-3 (2. fáza) vykazovali anti-CD19 CAR T-bunky najprv rýchlu expanziu a do 3 mesiacov nasledoval pokles takmer na východiskové hladiny. Stredná hodnota času do dosiahnutia maximálnych hladín anti-CD19 CAR T-buniek sa vyskytla v priebehu prvých 15 dní po infúzii Tecartusu.

Súhrn farmakokinetických vlastností Tecartusu v čase na základe centrálného vyhodnotenia celkovej odpovede je uvedený v tabuľke 9.

Tabuľka 9 Súhrn farmakokinetiky pre brexukabtagén autoleucel v 2. fáze štúdie ZUMA-3

Počet anti-CD19 CAR T-buniek	Pacienti s celkovou úplnou remisiou (CR/CRi) (N = 39)	Pacienti s neúplnou remisiou ^a (N = 16)	Hodnota P
Maximum (bunky/μl) Stredná hodnota [min; max], n	38,35 [1,31; 1 533,4], 36 ^b	0,49 [0,00; 183,50], 14 ^b	0,0001 ^c
AUC₀₋₂₈ (bunky/μl·deň) Stredná hodnota [min; max], n	424,03 [14,12 až 19 390,42], 36 ^b	4,12 [0,00; 642,25], 14 ^b	0,0001 ^c

- Traja z 39 účastníkov, ktorí dosiahli CR alebo CRi, a 2 zo 16 účastníkov, ktorí nedosiahli CR/CRi, nemali žiadne údaje o anti-CD19 CAR T-bunkách na žiadnej návšteve po infúzii.
- Neúplná remisia zahŕňa všetkých účastníkov bez CR/CRi, ktorých odpoveď je klasifikovaná ako odpoveď neúplnej remisie s čiastočným hematologickým zotavením, hypoblastickou kostnou dreňou bez myeloblastov alebo aplastickou kostnou dreňou (N = 4), čiastočná odpoveď (N = 0), žiadna odpoveď (N = 9) alebo nehodnotiteľné (N = 3).
- Hodnota P sa vypočíta pomocou Wilcoxonovho testu.

Stredná hodnota maximálnych hodnôt anti-CD19 CAR T-buniek bola 34,8 buniek/ μ l u pacientov s ALL vo veku ≥ 65 rokov ($n = 8$) a 17,4 buniek/ μ l u pacientov s ALL vo veku < 65 rokov ($n = 47$). Stredná hodnota hodnôt AUC anti-CD19 CAR T-buniek bola 425,0 bunky/ μ l-deň u pacientov s ALL vo veku ≥ 65 rokov a 137,7 buniek/ μ l-deň u pacientov s ALL vo veku < 65 rokov.

U pacientov s MCL a ALL pohlavie nemalo významný vplyv na $AUC_{0-28. \text{ deň}}$ a C_{max} Tecartusu.

Neuskutočnili sa štúdie s Tecartusom u pacientov s poruchou funkcie pečene a obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Tecartus obsahuje geneticky modifikované ľudské T-bunky, preto nie sú k dispozícii žiadne reprezentatívne *in vitro* analýzy, *ex vivo* modely alebo *in vivo* modely, ktoré by mohli presne určiť toxikologické charakteristiky humánneho lieku. Preto sa neuskutočnili tradičné toxikologické štúdie používané pri vývoji liekov.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie karcinogenity alebo genotoxicity.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na vyhodnotenie účinkov tejto liečby na fertilitu, reprodukciu a vývin.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

cryostor CS10 (obsahuje DMSO)
chlorid sodný
ľudský albumín

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Tecartus je stabilný 1 rok, ak sa uchováva zmrazený v plynnej fáze kvapalného dusíka (≤ -150 °C).

Tecartus je po dokončení rozmrazovania stabilný až 3 hodiny pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C). Infúzia Tecartusu sa však musí začať do 30 minút od ukončenia rozmrazovania a celkové trvanie infúzie nemá prekročiť 30 minút.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tecartus sa musí uchovávať v plynnej fáze kvapalného dusíka (≤ -150 °C) a musí ostať zmrazený, až kým nie je pacient pripravený na liečbu, aby sa zabezpečilo, že budú k dispozícii životaschopné autológne bunky pre podanie pacientovi. Rozmrazený liek nesmie byť opätovne zmrazený.

Podmienky na uchovávanie po rozmrazení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie, podanie alebo implantáciu

Etylényvinylacetátový vak na uchovávanie v zmrazenom stave s prídavnou zapečatenou hadičkou a dvomi dostupnými špicatými portmi obsahujúci približne 68 ml bunkovej disperzie.

Jeden vak na uchovávanie v zmrazenom stave je jednotlivo balený v prepravnej kovovej kazete.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ožiarenie môže viesť k inaktivácii lieku.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Tecartus sa musí v rámci zariadenia prepravovať v uzavretých, nerozbitných a nepriepustných nádobách.

Tento liek obsahuje ľudské krvné bunky. Zdravotnícki pracovníci, ktorí pracujú s Tecartusom, musia prijať príslušné opatrenia (používať rukavice a ochranné okuliare), aby zabránili možnému prenosu infekčných ochorení.

Príprava pred podaním infúzie

- Overte, či sa totožnosť pacienta (ID) zhoduje s identifikačnými údajmi pacienta uvedenými na kovovej kazete pre Tecartus.
- Infúzny vak s Tecartusom sa nesmie vybrať z kovovej kazety, ak sa informácie na štítku, špecifikom pre pacienta nezhodujú s daným pacientom.
- Po overení totožnosti pacienta (ID) vyberte infúzny vak z kovovej kazety.
- Overte, či informácie o pacientovi uvedené na štítku kovovej kazety zodpovedajú informáciám uvedeným na štítku vaku.
- Pred rozmrazením skontrolujte infúzny vak, či nie je narušená celistvosť balenia. Ak je vak poškodený, dodržiavajte miestne usmernenia pre nakladanie s ľudským odpadovým materiálom (a ihneď kontaktujte Kite).

Rozmrazenie

- Umiestnite infúzny vak do druhého vaku.
- Rozmrazte Tecartus pri teplote približne 37 °C použitím vodného kúpeľa alebo metódy suchého rozmrazovania, až kým v infúznom vaku už nie je viditeľný žiadny ľad. Jemne premiešajte obsah vaku, aby sa rozptýlili zhluky bunkového materiálu. Ak zostanú viditeľné zhluky buniek, pokračujte v jemnom premiešavaní obsahu vaku. Malé zhluky bunkového materiálu sa majú rozptýliť jemným ručným premiešavaním. Tecartus sa pred infúziou nesmie premývať, odstreďovať a/alebo opakovane suspendovať v nových médiách. Rozmrazovanie má trvať približne 3 až 5 minút.
- Po rozmrazení je Tecartus stabilný pri izbovej teplote (20 °C až 25 °C) až po dobu 3 hodín. Infúzia Tecartusu sa však musí zahájiť do 30 minút po dokončení rozmrazovania.

Podanie

- Iba na jednorazové autológne použitie.
- Pred podaním infúzie a počas monitorovacieho obdobia musí byť k dispozícii tocilizumab a núdzové vybavenie. Vo výnimočnom prípade, keď je tocilizumab nedostupný z dôvodu nedostatku, ktorý je uvedený v katalógu nedostatkových liekov Európskej liekovej agentúry, musia byť pred podaním infúzie k dispozícii vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CRS namiesto tocilizumabu.
- Nesmie sa používať leukodeplečný filter.
- Na podanie Tecartusu sa odporúča centrálny žilový prístup.
- Znovu overte totožnosť (ID) pacienta, aby sa zhodovala s identifikačnými údajmi pacienta uvedenými na vaku pre Tecartus.
- Pred podaním infúzie naplňte hadičku injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol sodíka v ml).
- Celý obsah vaku s Tecartusom podajte do 30 minút buď infúznou súpravou alebo pomocou peristaltickej pumpy.
- Počas podávania infúzie vak jemne premiešavajte, aby sa predišlo zhlukovaniu buniek.

- Po infúznom podaní celého obsahu vaku hadičku prepláchnite injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol sodíka v ml) pri rovnakej infúznej rýchlosti, aby sa zabezpečilo, že sa podal celý obsah lieku.

Opatrenia na likvidáciu lieku

S nepoužitými liekmi a so všetkým materiálom, ktorý bol v kontakte s Tecartusom (pevný a kvapalný odpad), sa musí zaobchádzať a musí sa likvidovať ako potenciálne infekčný odpad v súlade s miestnymi usmerneniami pre nakladanie s ľudským odpadovým materiálom.

Náhodná expozícia

V prípade náhodnej expozície Tecartusu sa musia dodržiavať miestne usmernenia na nakladanie s ľudským materiálom. Pracovné povrchy a materiál, ktoré boli potenciálne v kontakte s Tecartusom, sa musia dekontaminovať vhodným dezinfekčným prostriedkom.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1942/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. december 2020

Dátum posledného predĺženia registrácie: 07. december 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva

Kite Pharma, Inc.
2355 Utah Avenue
El Segundo
California
CA 90245
Spojené štáty

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

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Ďalšie opatrenia na minimalizáciu rizika**

Hlavné prvky:

Dostupnosť tocilizumabu a kvalifikovanosť pracoviska

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby boli nemocnice a ich pridružené centrá, v ktorých sa vydáva Tecartus, kvalifikované v súlade so schváleným programom kontrolovanej distribúcie, nasledujúcim spôsobom:

- zabezpečí, aby bola na pracovisku pred infúziou Tecartusu dostupná jedna dávka tocilizumabu pre každého pacienta. Zdravotnícke zariadenie musí mať prístup k ďalšej dávke tocilizumabu do 8 hodín po podaní každej predchádzajúcej dávky. Vo výnimočnom prípade, keď tocilizumab nie je dostupný z dôvodu nedostatku, ktorý je uvedený v katalógu nedostatkových liekov Európskej agentúry pre lieky, zabezpečí, aby na pracovisku boli k dispozícii vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CRS namiesto tocilizumabu,
- zabezpečí, aby zdravotnícki pracovníci (HCP) zapojení do liečby pacienta absolvovali vzdelávací program.
- v rámci školenia o kvalifikovanosti pracoviska zabezpečí, aby boli ZP informovaní o potrebe kontaktovania držiteľa rozhodnutia o registrácii s cieľom získať odporúčania týkajúce sa odberu vzorky nádoru a testovania po rozvoji sekundárnej malignity.

Vzdelávací program – Pred uvedením Tecartusu na trh v každom členskom štáte musí držiteľ rozhodnutia o registrácii spolu s príslušným vnútroštátnym orgánom schváliť obsah a formu vzdelávacích materiálov.

Vzdelávací program pre zdravotníckych pracovníkov

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby všetci zdravotnícki pracovníci v každom členskom štáte, v ktorom je Tecartus uvedený na trh, od ktorých sa očakáva, že budú predpisovať, vydávať a podávať Tecartus, dostali usmerňovací dokument s cieľom:

- predložiť informácie o dlhodobej štúdii sledovania bezpečnosti a účinnosti a o význame príspevia k takejto štúdii,
- uľahčiť identifikáciu CRS a závažných neurologických nežiaducich reakcií vrátane ICANS,
- uľahčiť liečbu CRS a závažných neurologických nežiaducich reakcií vrátane ICANS,
- zabezpečiť primerané monitorovanie CRS a závažných neurologických nežiaducich reakcií vrátane ICANS,
- uľahčiť poskytnutie všetkých relevantných informácií pacientom,
- zabezpečiť, aby nežiaduce reakcie boli hlásené primeraným a vhodným spôsobom,
- pre každého pacienta zabezpečiť, aby bola pred liečbou pacienta na pracovisku dostupná aspoň 1 dávka tocilizumabu. Kvalifikované zdravotnícke zariadenie musí mať prístup k ďalším dávkam tocilizumabu do 8 hodín. Vo výnimočnom prípade, keď je tocilizumab nedostupný z dôvodu nedostatku, ktorý je uvedený v katalógu nedostatkových liekov Európskej agentúry pre lieky, je nutné zaistiť, aby boli na pracovisku k dispozícii vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CRS.

Vzdelávací program pre pacientov

Informovať pacientov a vysvetliť im:

- riziká CRS a závažných neurologických nežiaducich reakcií súvisiacich s Tecartusom,
- potrebu okamžite nahlásiť príznaky ošetrojúcemu lekárovi,
- potrebu ostať v blízkosti miesta, kde bol podaný Tecartus, aspoň 4 týždne po podaní infúzie Tecartusu,
- potrebu nosiť vždy pri sebe kartu pre pacienta.

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Na ďalšiu charakterizáciu dlhodobej účinnosti a bezpečnosti Tecartusu u dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym (r/r) lymfómom z plášťových buniek (MCL) a u dospelých pacientov s r/r akútnou lymfoblastickou leukémiou (ALL) držiteľ rozhodnutia o registrácii uskutoční prospektívnu štúdiu na základe údajov z registra podľa schváleného protokolu a predloží jej výsledky.	MCL: 31. marca 2043 ALL: 31. decembra 2042

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Na potvrdenie dlhodobej účinnosti a bezpečnosti Tecartusu u dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym MCL a pomeru prínosu a rizika u žien, starších a závažne chorých pacientov, držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží výsledky prospektívnej štúdie skúmajúcej účinnosť a bezpečnosť na základe údajov z rovnakého registra použitého na charakterizáciu dlhodobej účinnosti a bezpečnosti Tecartusu, podľa schváleného protokolu.	30. apríla 2027
Na potvrdenie dlhodobej účinnosti a bezpečnosti Tecartusu u dospelých pacientov s r/r ALL držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží výsledky sledovania z klinickej štúdie ZUMA-3 (časť 1 a časť 2).	31. októbra 2024
Na potvrdenie dlhodobej účinnosti a bezpečnosti Tecartusu u dospelých pacientov s r/r ALL držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná prospektívnu, pozorovaciu štúdiu na základe údajov z registra podľa schváleného protokolu a predloží jej výsledky.	31. decembra 2027

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KOVOVÁ KAZETA

1. NÁZOV LIEKU

Tecartus 0,4 – 2×10^8 buniek infúzna disperzia
brexukabtagén autoleucel (CAR+ životaschopné T-bunky)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Autológne ľudské T-bunky transdukované retrovírusovým vektorom kódujúcim anti-CD19 chimérický antigénový receptor (CAR).
Tento liek obsahuje bunky ľudského pôvodu.

Obsahuje: 0,4 až 2×10^8 CAR+ životaschopných T-buniek.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: Cryostor CS10 (obsahuje DMSO), ľudský albumín, chlorid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzna disperzia

Jeden sterilný infúzny vak.

Obsah: približne 68 ml bunkovej disperzie.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Neožarujte.

Jemne premiešavajte obsah vaku počas rozmrazovania.

NEPOUŽÍVAJTE leukodeplečný filter.

STOP, pred infúziou potvrdte ID pacienta.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Iba na intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Iba na autológne použitie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce zmrazené v plynnej fáze kvapalného dusíka ≤ -150 °C.
Opakovane nezmrazujte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje ľudské krvné bunky. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre nakladanie s odpadom z ľudského materiálu.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1492/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Č. šarže:
ID pacienta v spoločnosti Kite:
Ďalšie ID pacienta:
Meno pacienta:
Dátum narodenia pacienta:
SEC:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INFÚZNY VAK**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Tecartus 0,4 – 2×10^8 buniek infúzna disperzia
brexukabtagén autoleucel (CAR+ životaschopné T-bunky)
Iba na intravenózne použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Č. šarže:
ID pacienta v spoločnosti Kite:
Ďalšie ID pacienta:
Meno pacienta:
Dátum narodenia pacienta:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

Obsah: približne 68 ml bunkovej disperzie.

6. INÉ

Iba na autológne použitie.
Overte ID pacienta.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Tecartus 0,4 – 2 × 10⁸ buniek infúzna disperzia brexukabtagén autoleucel (CAR+ životaschopné T-bunky)

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám poskytne kartu pre pacienta. Pozorne si ju prečítajte a dodržiavajte pokyny, ktoré sú v nej uvedené.
- Ak idete k lekárovi alebo do nemocnice, vždy ukážte kartu pre pacienta lekárovi alebo zdravotnej sestre.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tecartus a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Tecartus
3. Ako sa podáva Tecartus
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tecartus
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tecartus a na čo sa používa

Tecartus je liek na génovú terapiu používaný na liečbu lymfómu z plášťových buniek a B-bunkovej akútnej lymfoblastickej leukémie u dospelých. Používa sa, ak u vás prestali účinkovať iné lieky (recidivujúce alebo refraktérne ochorenie). Tento liek je vyrobený špeciálne pre vás z vašich vlastných bielych krviniek, ktoré boli modifikované a je známy ako brexukabtagén autoleucel.

Lymfóm z plášťových buniek a B-bunková akútna lymfoblastická leukémia sú nádorové ochorenia časti imunitného systému (obrany tela). Ovplyvňujú typ bielych krviniek nazývaných lymfocyty B. Pri lymfóme z plášťových buniek aj B-bunkovej akútnej lymfoblastickej leukémii lymfocyty B rastú nekontrolovaným spôsobom a ukladajú sa v lymfatickom tkanive, kostnej dreni alebo v krvi.

Ako Tecartus pôsobí

Z vašej krvi sa odoberú biele krvinky a geneticky sa upraví, aby mohli byť zacielené na rakovinové bunky vo vašom tele. Keď sa Tecartus podá infúziou do vašej krvi, modifikované biele krvinky budú usmrcovať rakovinové bunky.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Tecartus

Tecartus vám nebude podaný

- ak ste alergický na ktorúkoľvek zo zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si myslíte, že ste možno alergický, obráťte sa na svojho lekára,
- ak nemôžete dostať liek na zníženie počtu bielych krviniek v krvi (*lymfodeplečnú chemoterapiu*) (pozri tiež časť 3: Ako sa podáva Tecartus).

Upozornenia a opatrenia

Tecartus je vyrobený z vašich vlastných bielych krviniek a musí byť podaný len vám (*autológne použitie*).

Testy a kontroly

Pred podaním Tecartusu váš lekár:

- Skontroluje vaše pľúca, srdce, obličky a krvný tlak.
- Preskúma prejavy infekcie alebo zápalu a rozhodne, či sa pred podaním Tecartusu potrebujete liečiť.
- Skontroluje, či sa vaše nádorové ochorenie nezhoršilo.
- Overí prejavy reakcie štetu proti hostiteľovi, ku ktorej môže po transplantácii dôjsť. To sa vyskytuje v prípade, keď transplantované bunky napadnú vaše telo a vyvolajú príznaky, ako sú vyrážka, nevoľnosť, vracanie, hnačka a krvavá stolica,
- Skontroluje hladinu kyseliny močovej a počet rakovinových buniek vo vašej krvi. Na základe toho sa posúdi, či je pravdepodobné, že sa u vás vyvinie ochorenie, nazývané *syndróm nádorového rozpadu*. Možno dostanete lieky na predchádzanie tohto stavu.
- Skontroluje, či nemáte infekciu spôsobenú vírusom hepatitídy B, hepatitídy C alebo HIV.
- Skontroluje, či ste za posledných 6 týždňov podstúpili očkovanie alebo či sa u vás plánuje očkovanie v nasledujúcich mesiacoch.
- Skontroluje, či ste v minulosti dostali liečbu, ktorá sa viaže na bielkovinu nazývanú CD19.

V niektorých prípadoch možno nebude možné pokračovať v plánovanej liečbe Tecartusom. Ak sa infúzia Tecartusu oddiali o viac ako 2 týždne po podaní lymfodeplečnej chemoterapie, možno budete musieť dostať ďalšiu chemoterapiu (pozri tiež časť 3: Ako sa podáva Tecartus).

Po podaní Tecartusu

Okamžite povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre alebo vyhľadajte pohotovosť, ak sa vás týka niečo z nasledujúceho:

- Zimnica, extrémna únava, slabosť, závraty, bolesť hlavy, kašeľ, dýchavičnosť, rýchly alebo nepravidelný srdcový pulz, závažná nevoľnosť, vracanie alebo hnačka, čo môžu byť príznaky stavu známeho ako syndróm uvoľnenia cytokínov. Po liečbe Tecartusom si merajte teplotu dvakrát denne počas 3 až 4 týždňov. Ak máte vysokú teplotu, ihneď vyhľadajte lekára.
- Kŕče, triaška alebo ťažkosti s rozprávaním alebo nezrozumiteľná reč, strata vedomia alebo znížená úroveň vedomia, zmätenosť a dezorientácia, strata rovnováhy alebo koordinácie.
- Horúčka (t.j. teplota nad 38 °C), ktorá môže byť príznakom infekcie.
- Extrémna únava, slabosť a dýchavičnosť, čo môžu byť príznaky nedostatku červených krviniek.
- Krvácanie alebo modriny, čo môžu byť príznaky nízkej hladiny buniek v krvi, nazývaných krvné doštičky.

Ak sa vás týka niektorá z vyššie uvedených možností (alebo si nie ste istý), obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Váš lekár bude pravidelne sledovať váš krvný obraz, pretože počet krvných buniek a iných zložiek krvi sa môže znížiť.

Požiadajú vás, aby ste sa zaregistrovali v registri aspoň na 15 rokov, na lepšie pochopenie dlhodobých účinkov Tecartusu.

Nedarujte krv, orgány, tkanivá ani bunky na transplantáciu.

Deti, dospelávajúci a mladí dospelí

Tecartus sa nesmie používať u detí a dospelávajúcich mladších ako 18 rokov, ani u mladých dospelých mladších ako 26 rokov.

Iné lieky a Tecartus

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Predtým, ako vám bude podaný Tecartus, informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak užívate akékoľvek lieky, ktoré oslabujú imunitný systém, ako sú kortikosteroidy, pretože tieto lieky môžu narušiť účinok Tecartusu.

Hlavne nesmiete dostať určité vakcíny, ktoré sa nazývajú živé vakcíny:

- 6 týždňov predtým, ako vám bude podaná krátka chemoterapeutická kúra (nazýva sa lymfodeplečná chemoterapia) ktorá pripraví vaše telo na bunky Tecartusu.
- Počas liečby Tecartusom.
- Po liečbe počas zotavovania imunitného systému.

Ak musíte podstúpiť akékoľvek očkovanie, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako vám bude podaný tento liek. Účinky Tecartusu u tehotných alebo dojčiacich žien nie sú známe a môžu poškodiť vaše nenarodené alebo dojčené dieťa.

- Ak ste tehotná alebo si myslíte, že ste tehotná po liečbe Tecartusom, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.
- Pred začatím liečby dostanete tehotenský test. Tecartus sa smie podať, len ak výsledky ukážu, že nie ste tehotná.

Ak ste dostali Tecartus, porozprávajte sa so svojim lekárom o tehotenstve.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tecartus môže spôsobiť problémy, ako sú napríklad zmenené alebo znížené vedomie, zmätenosť a záchvaty (kŕče) do 8 týždňov po podaní.

Nevedzte vodiť, neobsluhujte stroje, ani sa nezúčastňujte na činnostiach, ktoré vyžadujú bdelosť, aspoň 8 týždňov po liečbe Tecartusom alebo kým vám lekár neoznami, že ste sa úplne zotavili.

Tecartus obsahuje sodík, dimetylsulfoxid (DMSO) a gentamycín

Tento liek obsahuje 300 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každom infúznom vaku. To sa rovná 15 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých. Liek obsahuje aj DMSO a gentamycín, ktoré môžu spôsobiť závažné reakcie z precitlivenosti.

3. Ako sa podáva Tecartus

Tecartus vám vždy podá zdravotnícky pracovník.

- Keďže Tecartus je vyrobený z vašich vlastných bielych krviniek, budú vám odobraté bunky na prípravu lieku. Váš lekár vám odoberie malé množstvo krvi s použitím katétra zavedeného do žily (tento postup sa nazýva *leukaferéza*). Určité množstvo vašich bielych krviniek sa z vašej

krvi oddelí a zvyšok krvi sa vám vráti do žily. Môže to trvať 3 až 6 hodín a možno bude potrebné tento postup zopakovať.

- Vaše biele krvinky sa odošlú do výrobného centra na prípravu vášho Tecartusu. Zvyčajne trvá asi 2 až 3 týždne, kým dostanete Tecartus, ale tento čas sa môže líšiť.

Lieky podávané pred liečbou Tecartusom

Niekoľko dní pred podaním Tecartusu dostanete lymfodeplečnú chemoterapiu, ktorá umožní, aby sa vaše modifikované biele krvinky v Tecartuse vo vašom tele po podaní lieku rozmnožili.

Počas 30 až 60 minút pred podaním Tecartusu možno dostanete ďalšie lieky, ktoré majú pomôcť predchádzať infúznym reakciám a horúčke. K týmto ďalším liekom môže patriť:

- Paracetamol.
- Antihistaminikum, ako napríklad difenhydramín.

Ako vám bude podaný Tecartus

Tecartus vám vždy podá lekár v kvalifikovanom liečebnom centre.

- Tecartus sa podáva v jednej dávke.
- Váš lekár alebo zdravotná sestra vám podajú jednu infúziu Tecartusu cez katéter vo vašej žile (*intravenózna infúzia*), trvajúcu približne 30 minút.
- Tecartus je geneticky modifikovaná verzia vašich bielych krviniek. Zdravotnícky pracovník, ktorý vykonáva liečbu, preto prijme príslušné opatrenia (použije rukavice a ochranné okuliare), aby zabránil možnému prenosu infekčných ochorení, a pri čistení alebo likvidácii akéhokoľvek materiálu, ktorý bol v kontakte s liekom, bude dodržiavať miestne usmernenia pre nakladanie s ľudským odpadovým materiálom.

Po podaní Tecartusu

- Musíte zostať v blízkosti nemocnice, kde ste dostali liečbu, aspoň 4 týždne po liečbe Tecartusom. Váš lekár vám odporučí, aby ste sa každý deň vracali do nemocnice aspoň počas 10 dní alebo aby ste ostali v nemocnici ako hospitalizovaný pacient počas prvých 10 dní po liečbe Tecartusom, aby mohol skontrolovať, či je liečba účinná a aby vám mohol pomôcť, ak sa u vás vyskytnú nejaké vedľajšie účinky.

Ak sa nemôžete zúčastniť niektorej kontroly, zatelefonujte svojmu lekárovi alebo do svojho liečebného centra čo najskôr, aby ste si naplánovali novú návštevu.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Nepokúšajte sa liečiť vedľajšie účinky sami.

Tecartus môže mať vedľajšie účinky, ktoré môžu byť závažné alebo život ohrozujúce. **Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc**, ak sa u vás po podaní infúzie Tecartusu vyskytne niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov.

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 osobu z 10

- Horúčka, zimnica, znížený krvný tlak, čo môže spôsobiť príznaky ako závraty, točenie hlavy, tekutina v pľúcach, ktoré môžu byť závažné a smrteľné (všetky príznaky stavu nazývaného *syndróm uvoľnenia cytokínov*).
- Strata vedomia alebo znížená úroveň vedomia, zmätenosť alebo strata pamäti v dôsledku porúch funkcie mozgu, ťažkosti s rozprávaním alebo nezrozumiteľná reč, mimovoľné trasenie (*tremor*),

kľče (*záchvaty*), náhla zmätenosť s nepokojom, dezorientácia, halucinácie alebo podráždenosť (*delírium*).

- Horúčka a zimnica, čo môžu byť príznaky infekcie.

Ďalšie možné vedľajšie účinky

Nižšie sú uvedené ďalšie vedľajšie účinky. Ak sa tieto vedľajšie účinky stanú závažnými, okamžite o tom informujte svojho lekára.

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 osobu z 10

- Nezvyčajne nízky počet bielych krviniek, čo môže u vás zvýšiť riziko infekcie.
- Nízky počet buniek, ktoré pomáhajú zrážať krv (*trombocytopenia*): príznaky môžu zahŕňať nadmerné alebo dlhotrvajúce krvácanie alebo vytváranie modrín.
- Vysoký krvný tlak.
- Zníženie počtu červených krviniek (buniek, ktoré prenášajú kyslík): príznaky môžu zahŕňať extrémnu únavu so stratou energie.
- Extrémna únava.
- Rýchly alebo pomalý srdcový tep.
- Znížený prívod kyslíka do telesných tkanív: príznaky môžu zahŕňať zmeny vo sfarbení kože, zmätenosť, rýchle dýchanie.
- Dýchavičnosť, kašeľ.
- Nadmerné krvácanie.
- Nevoľnosť, zápcha, hnačka, bolesť brucha, vracanie.
- Bolesť svalov, bolesť kĺbov, bolesť kostí, bolesť v končatinách tela.
- Nedostatok energie alebo sily, svalová slabosť, problémy s pohybom, svalové kŕče.
- Bolesť hlavy.
- Problémy s obličkami spôsobujúce zadržiavanie tekutín v tele, hromadenie tekutín v tkanive (*edém*), čo môže viesť k prírastku hmotnosti a problémom s dýchaním.
- Vysoká hladina kyseliny močovej a cukru (*glukózy*) pozorovaná v krvných testoch.
- Nízka hladina sodíka, horčíka, fosfátu, draslíka alebo vápnika pozorovaná v krvných testoch.
- Znížená chuť do jedla, boľavé ústa.
- Problémy so spánkom, úzkosť.
- Opuch končatín, tekutina okolo pľúc (*pleurálna efúzia*).
- Kožná vyrážka alebo kožné problémy.
- Nízka hladina imunoglobulínov pozorovaná v krvnom teste, ktorá môže viesť k infekciám.
- Zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov pozorované v krvných testoch.
- Nervová bolesť.

Časté: môžu postihovať až 1 osobu z 10

- Nízka hladina albumínu pozorovaná v krvných testoch.
- Vysoká hladina bilirubínu pozorovaná v krvných testoch.
- Nepravidelný srdcový tep (*arytmia*).
- Strata kontroly nad pohybmi tela.
- Sucho v ústach, dehydratácia, ťažkosti s prehĺtaním.
- Znížený výdaj moču (z dôvodu problémov s obličkami opísaných vyššie).
- Dýchavičnosť (*zlyhanie dýchania*).
- Problémy s dýchaním, ktoré spôsobujú, že nedokážete povedať celú vetu, kašeľ v dôsledku tekutiny v pľúcach.
- Zvýšenie tlaku v lebke.
- Krvné zrazeniny: príznaky môžu zahŕňať bolesť v hrudníku alebo hornej časti chrbta, problémy s dýchaním, vykašliavanie krvi alebo kŕčovitú bolesť, opuch jednej nohy, teplú a tmavú kožu okolo bolestivej oblasti.
- Zmena schopnosti krvi vytvárať zrazeniny (*koagulopatia*): príznaky môžu zahŕňať nadmerné alebo predĺžené krvácanie alebo tvorbu modrín.
- Zmeny zraku, ktoré sťažujú videnie vecí (*poškodenie zraku*).

- Reakcie súvisiace s infúziou: príznaky zahŕňajú závrat alebo omdlievanie, sčervenanie, vyrážku, svrbenie, horúčku, dýchavičnosť alebo vracanie, bolesť brucha a hnačku.
- Precitlivosť: príznaky, ako sú vyrážka, žihľavka, svrbenie, opuch a anafylaxia.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tecartus

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a na infúznom vaku po EXP.

Uchovávajte zmrazené v plynnej fáze kvapalného dusíka ≤ -150 °C až do rozmrazenia pred použitím. Opakovane nezmrazujte.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tecartus obsahuje

Liečivo je brexukabtagén autoleucel (infúzna disperzia $0,4 - 2 \times 10^8$ buniek). Jeden infúzny vak špecifický pre konkrétneho pacienta obsahuje disperziu anti-CD19 CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek v približne 68 ml na cieľovú dávku 2×10^6 anti-CD19 CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek/kg u pacientov s lymfómom z plášťových buniek a na cieľovú dávku 1×10^6 anti-CD19 CAR-pozitívnych životaschopných T-buniek/kg u pacientov s B-bunkovou akútnou lymfoblastickou leukémiou.

Ďalšie zložky (pomocné látky) sú: cryostor CS10 (obsahuje DMSO), chlorid sodný, ľudský albumín. Pozri časť 2: Tecartus obsahuje sodík, dimetylsulfoxid (DMSO) a zvyškový gentamycín.

Tento liek obsahuje geneticky modifikované ľudské krvné bunky.

Ako vyzerá Tecartus a obsah balenia

Tecartus je číra až nepriehľadná, biela až červená infúzna disperzia, dodávaná v infúznom vaku jednotlivo balenom v kovovej kazete. Jeden infúzny vak obsahuje približne 68 ml bunkovej disperzie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný s podmienkou.

To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

<----->

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Je dôležité, aby ste si pred podaním Tecartusu prečítali celý obsah tohto postupu.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Tecartus sa musí v rámci zariadenia prepravovať v uzavretých, nerozbitných a nepriepustných nádobách.

Tento liek obsahuje ľudské krvné bunky. Zdravotnícki pracovníci, ktorí pracujú s Tecartusom, musia prijať príslušné opatrenia (používať rukavice a ochranné okuliare), aby zabránili možnému prenosu infekčných ochorení.

Pracovné povrchy a materiály, ktoré boli potenciálne v kontakte s Tecartusom, sa musia dekontaminovať podľa miestnych usmernení pre nakladanie s ľudským odpadovým materiálom.

Príprava pred podaním infúzie

- Overte, či sa totožnosť pacienta (ID) zhoduje s identifikačnými údajmi pacienta uvedenými na kovovej kazete Tecartusu.
- Infúzny vak s Tecartusom sa nesmie vybrať z kovovej kazety, ak sa špecifické informácie pacienta uvedené na štítku nezhodujú s daným pacientom.
- Po overení totožnosti pacienta (ID) vyberte infúzny vak z kovovej kazety.
- Overte, či informácie pacienta uvedené na štítku kovovej kazety zodpovedajú informáciám uvedeným na štítku vaku.
- Pred rozmrazením skontrolujte infúzny vak s liekom, či nie je narušená celistvosť balenia. Ak je vak poškodený, dodržiavajte miestne usmernenia na zaobchádzanie s ľudským odpadovým materiálom (alebo ihneď kontaktujte podporu Kite).

Rozmrazenie

- Umiestnite infúzny vak do druhého vaku.

- Rozmrazte Tecartus pri teplote približne 37 °C použitím vodného kúpeľa alebo metódy suchého rozmrazovania, až kým v infúznom vaku už nie je viditeľný ľad. Jemne premiešajte obsah vaku, aby sa rozptýlili zhluky bunkového materiálu. Ak zostanú viditeľné zhluky buniek, pokračujte v jemnom premiešavaní obsahu vaku. Malé zhluky bunkového materiálu sa majú rozptýliť jemným ručným premiešavaním. Tecartus sa pred infúziou nesmie premývať, odstred'ovať a/alebo opakovane suspendovať v nových médiách. Rozmrazovanie má trvať približne 3 až 5 minút.
- Po rozmrazení je Tecartus stabilný pri izbovej teplote (20 °C až 25 °C) až 3 hodiny. Infúzia sa však musí začať do 30 minút po dokončení rozmrazovania.

NEPOUŽÍVAJTE leukodeplečný filter.

Podanie

- Liek musí podávať lekár v kvalifikovanom zdravotníckom zariadení, ktorý má skúsenosti s liečbou hematologických malignít a je vyškolený na podávanie lieku a liečbu pacientov liečených Tecartusom.
- Pred podaním infúzie a počas obdobia zotavovania musí byť k dispozícii aspoň 1 dávka tocilizumabu na pacienta a núdzové vybavenie. Nemocnice a pridružené centrá musia mať k dispozícii ďalšiu dávku tocilizumabu do 8 hodín po podaní každej predchádzajúcej dávky. Vo výnimočnom prípade, keď je tocilizumab nedostupný z dôvodu nedostatku, ktorý je uvedený v katalógu nedostatkových liekov Európskej agentúry pre lieky, je nutné zaistiť, aby boli na pracovisku k dispozícii vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CRS.
- Totožnosť pacienta musí zodpovedať identifikátorom pacienta na infúznom vaku.
- Tecartus je určený iba na autológne použitie.
- Tecartus sa musí podávať ako intravenózna infúzia pomocou intravenózných hadičiek neobsahujúcich latex, bez leukodeplečného filtra, do 30 minút gravitačnou infúziou alebo pomocou peristaltickej pumpy.
- Vak počas podávania infúzie jemne premiešavajte, aby sa predišlo zhlukovaniu buniek. Musí sa infúzne podať celý obsah infúzneho vaku.
- Na naplnenie hadičiek pred infúziou, ako aj na ich prepláchnutie po infúzii sa musí použiť sterilný injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol sodíka na ml). Po infúznom podaní celého objemu Tecartusu sa musí infúzny vak prepláchnuť 10 až 30 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) prostredníctvom spätného naplnenia, aby sa do tela pacienta dostalo infúziou čo najviac buniek.

Opatrenia na likvidáciu lieku

S nepoužitými liekmi a so všetkým odpadovým materiálom, ktorý bol v kontakte s Tecartusom (pevný a kvapalný odpad), sa musí zaobchádzať a musí sa likvidovať ako potenciálne infekčný odpad v súlade s miestnymi usmerneniami pre nakladanie s ľudským odpadovým materiálom.

Náhodná expozícia

V prípade náhodnej expozície sa musia dodržiavať miestne usmernenia pre nakladanie s ľudským materiálom, ktoré môžu zahŕňať umytie kontaminovanej kože a odstránenie kontaminovaného odevu. Pracovné povrchy a materiál, ktoré boli potenciálne v kontakte s Tecartusom, sa musia dekontaminovať vhodným dezinfekčným prostriedkom.

PRÍLOHA IV

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA
(ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCI**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodickej aktualizovanej správe (aktualizovaných správach) o bezpečnosti (PSUR) pre brexukabtagén autoleucel dospel PRAC k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o syndróme neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS) z klinických skúšaní, literatúry a spontánnych hlásení výbor PRAC považuje príčinný vzťah medzi brexukabtagén autoleucelom a ICANS prinajmenšom za odôvodnenú možnosť. Výbor PRAC dospel k záveru, že je potrebné zodpovedajúcim spôsobom zmeniť informácie o liekoch obsahujúcich brexukabtagén autoleucel.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) preskúmal odporúčanie PRAC a súhlasí s jeho celkovými závermi a s odôvodnením odporúčania.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre brexukabtagén autoleucel je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) brexukabtagén autoleucel je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).