

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Tecartus 0,4 – 2×10^8 stanica disperzija za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Lijek Tecartus (breksukaptagen autoleucel) izrađen je na bazi genetički modificiranih autolognih stanica i sadrži T-stanice transducirane *ex vivo* pomoću retrovirusnog vektora koje ekspimiraju anti-CD19 kimerični antigenski receptor (engl. *chimeric antigen receptor*, CAR) koji se sastoji od jednolančanog varijabilnog fragmenta (scFv) mišjeg anti-CD19, povezanog s kostimulacijskom domenom CD28 i CD3-zeta signalnom domenom.

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Limfom plaštenih stanica

Jedna infuzijska vrećica lijeka Tecartus, specifična za bolesnika, sadrži breksukaptagen autoleucel, autologne T-stanice genetički modificirane tako da ekspimiraju anti-CD19 kimerični antigenski receptor (CAR-pozitivne vijabilne T-stanice), u koncentraciji različitoj za svaku seriju. Lijek je pakiran u jednoj infuzijskoj vrećici koja cijela sadrži disperziju stanica za infuziju ciljne doze od 2×10^6 anti-CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica/kg tjelesne težine (raspon: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ stanica/kg), s maksimumom od 2×10^8 anti-CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica suspendiranih u otopini Cryostor CS10.

Jedna infuzijska vrećica sadrži približno 68 ml disperzije za infuziju.

Akutna limfoblastična leukemija

Jedna infuzijska vrećica lijeka Tecartus, specifična za bolesnika, sadrži breksukaptagen autoleucel, autologne T-stanice genetički modificirane tako da ekspimiraju anti-CD19 kimerični antigenski receptor (CAR-pozitivne vijabilne T-stanice), u koncentraciji različitoj za svaku seriju. Lijek je pakiran u jednoj infuzijskoj vrećici koja cijela sadrži disperziju stanica za infuziju ciljne doze od 1×10^6 anti-CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica/kg tjelesne težine, s maksimumom od 1×10^8 anti-CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica suspendiranih u otopini Cryostor CS10.

Jedna infuzijska vrećica sadrži približno 68 ml disperzije za infuziju.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 300 mg natrija.

Jedna doza sadrži 0,05 ml dimetilsulfoksida (DMSO) po ml Tecartusa.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za infuziju.

Bistra do neprozirna, bijela do crvena disperzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Limfom plaštenih stanica

Tecartus je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim limfomom plaštenih stanica (engl. *mantle cell lymphoma*, MCL) nakon dvije ili više linija sistemske terapije, uključujući liječenje inhibitorom Brutonove tirozin kinaze (BTK).

Akutna limfoblastična leukemija

Tecartus je indiciran za liječenje odraslih bolesnika u dobi od 26 i više godina s relapsnom ili refraktornom akutnom limfoblastičnom leukemijom (ALL) prekursorskih B-stanica.

4.2 Doziranje i način primjene

Tecartus mora primjenjivati liječnik s iskustvom u liječenju hematoloških maligniteta i osposobljen za primjenu i upravljanje terapijom bolesnika koji primaju Tecartus u specijaliziranoj zdravstvenoj ustanovi. Prije primjene infuzije lijeka mora biti dostupna najmanje 1 doza tocilizumaba za primjenu u slučaju sindroma otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS) kao i oprema za hitne slučajeve. Specijalizirana zdravstvena ustanova treba imati pristup dodatnoj dozi tocilizumaba unutar 8 sati od svake prethodne doze. U iznimnom slučaju, kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice koja je navedena u Popisu lijekova Europske agencije za lijekove kojima prijeti nestašica (engl. *European Medicines Agency shortage catalogue*), prije infuzije moraju biti dostupne druge odgovarajuće mjere liječenja CRS-a umjesto tocilizumaba.

Doziranje

Tecartus je lijek namijenjen samo za autolognu primjenu (vidjeti dio 4.4).

Limfom plaštenih stanica

Liječenje se sastoji od jedne doze za infuziju koja sadrži disperziju za infuziju CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica u jednoj infuzijskoj vrećici. Ciljna doza je 2×10^6 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica po kg tjelesne težine (raspon: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ stanica/kg), s maksimumom od 2×10^8 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica za bolesnike težine 100 kg i više.

U bolesnika s MCL-om, infuziju Tecartusa preporučuje se primijeniti između 3. i 14. dana nakon završetka kemoterapije za limfocitnu depleciju. Dostupnost liječenja treba potvrditi prije nego što se započne s režimom limfocitne deplecije.

Prije liječenja bolesnika s MCL-om (kemoterapija za limfocitnu depleciju)

- Režim kemoterapije za limfocitnu depleciju, koji se sastoji od ciklofosfamida 500 mg/m² intravenski i fludarabina 30 mg/m² intravenski, mora se primijeniti prije infuzije Tecartusa. To se preporučuje provesti 5., 4. i 3. dana prije infuzije lijeka Tecartus.

Akutna limfoblastična leukemija

Liječenje se sastoji od jedne doze za infuziju koja sadrži disperziju za infuziju CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica u jednoj infuzijskoj vrećici. Ciljna doza je 1×10^6 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica po kg tjelesne težine, s maksimumom od 1×10^8 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica za bolesnike težine 100 kg i više.

U bolesnika s ALL-om, infuziju Tecartusa preporučuje se primijeniti 2 do 14 dana nakon završetka kemoterapije za limfocitnu depleciju. Dostupnost liječenja treba potvrditi prije nego što se započne s režimom limfocitne deplecije.

Prije liječenja bolesnika s ALL-om (kemoterapija za limfocitnu depleciju)

Režim kemoterapije za limfocitnu depleciju, koji se sastoji od ciklofosfamida 900 mg/m² davanog intravenski tijekom 60 minuta, mora se primijeniti prije infuzije lijeka Tecartus. To se preporučuje provesti 2. dana prije infuzije lijeka Tecartus. Fludarabin 25 mg/m² davan intravenski tijekom 30 minuta također se mora primijeniti prije infuzije lijeka Tecartus. Za to se preporučuju 4., 3. i 2. dan prije infuzije lijeka Tecartus.

Limfom plaštenih stanica i akutna limfoblastična leukemija

Prije primjene lijeka

- Kako bi se potencijalne akutne reakcije na infuziju svele na najmanju mjeru, približno 1 sat prije infuzije lijeka Tecartus preporučuje se peroralna primjena paracetamola u dozi od 500 do 1000 mg i intravenska ili peroralna primjena difenhidramina u dozi od 12,5 do 25 mg (ili ekvivalentnih lijekova).
- Ne preporučuje se profilaktička uporaba sistemskih kortikosteroida (vidjeti dio 4.5).

Praćenje prije infuzije

- U nekih skupina bolesnika izloženih riziku može biti indicirano odgoditi infuziju lijeka Tecartus (vidjeti dio 4.4 – Razlozi za odgodu liječenja).

Praćenje nakon infuzije

- Prvih 7 dana nakon infuzije bolesnike se mora svakodnevno pratiti kako bi se uočili znakovi i simptomi mogućeg CRS-a, neuroloških događaja i drugih toksičnosti. Liječnici mogu razmotriti potrebu za hospitalizacijom tijekom prvih 7 dana ili pri pojavi prvih znakova ili simptoma CRS-a i/ili neuroloških događaja.
- Po isteku prvih 7 dana nakon infuzije, bolesnika je potrebno pratiti prema odluci liječnika.
- Bolesnici moraju nakon infuzije ostati u blizini specijalizirane zdravstvene ustanove još najmanje 4 tjedna.

Posebne populacije

Starije osobe

Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika u dobi ≥ 65 godina.

Bolesnici sa serološki pozitivnim nalazima na virus hepatitisa B (HBV), hepatitisa C (HCV) ili virus humane imunodeficijencije (HIV)

Nema iskustva s proizvodnjom Tecartusa za bolesnike s pozitivnim testom na HIV, aktivnom infekcijom HBV-om ili aktivnom infekcijom HCV-om. Stoga omjer koristi i rizika u ovoj populaciji još nije ustanovljen.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Tecartus u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Tecartus je samo za intravensku uporabu.

Tecartus se ne smije izlagati zračenju. NEMOJTE koristiti filter za leukocitnu depleciju.

Prije primjene mora se potvrditi da bolesnikov identitet odgovara jedinstvenim podacima bolesnika navedenim na infuzijskoj vrećici i kazeti lijeka Tecartus.

Primjena

- Ne smije se upotrijebiti filter za leukocitnu depleciju.
- Tocilizumab i oprema za hitne slučajeve moraju biti dostupni prije infuzije i tijekom razdoblja praćenja. U iznimnom slučaju, kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice koja je navedena u Popisu lijekova Europske agencije za lijekove kojima prijeti nestašica, prije infuzije moraju biti dostupne druge odgovarajuće mjere liječenja CRS-a umjesto tocilizumaba.
- Samo za autolognu primjenu. Provjerite odgovara li bolesnikov identitet (ID) identifikacijskim oznakama bolesnika navedenim na infuzijskoj vrećici lijeka Tecartus.
- Kad su cjevčice napunjene, primijenite cjelokupni sadržaj infuzijske vrećice lijeka Tecartus u roku od 30 minuta s pomoću gravitacije ili peristaltičke pumpe.

Detaljne upute o pripremi, primjeni, nehotičnom izlaganju i zbrinjavanju lijeka Tecartus vidjeti u dijelu 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Potrebno je uzeti u obzir kontraindikacije kemoterapije za limfocitnu depleciju.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Moraju se primjenjivati zahtjevi za sljedivost lijekova za naprednu terapiju stanicama. Kako bi se osigurala sljedivost, naziv lijeka, broj serije i ime liječenoga bolesnika moraju se čuvati tijekom razdoblja od 30 godina.

Autologna primjena

Tecartus je namijenjen samo za autolognu primjenu i ne smije se ni u kojim okolnostima primijeniti drugim bolesnicima. Prije infuzije mora se potvrditi da identitet bolesnika odgovara identifikacijskim oznakama bolesnika navedenim na infuzijskoj vrećici i kazeti lijeka Tecartus. Nemojte primijeniti infuziju lijeka Tecartus ako se podaci o bolesniku na naljepnici kazete ne podudaraju s identitetom bolesnika kojemu se planira dati lijek.

Općenito

Potrebno je uzeti u obzir upozorenja i mjere opreza koje se odnose na kemoterapiju za limfocitnu depleciju.

Razlozi za odgodu liječenja

Zbog rizika povezanih s liječenjem lijekom Tecartus, infuzija se mora odgoditi ako bolesnik ima neko od sljedećih stanja:

- neriješene ozbiljne nuspojave (osobito plućne reakcije, srčane reakcije ili hipotenziju), uključujući nuspojave prethodnih kemoterapija
- nekontroliranu aktivnu infekciju ili upalnu bolest
- aktivnu reakciju presatka protiv primatelja (engl. *graft-versus-host disease*, GvHD).

U nekim slučajevima liječenje može biti odgođeno nakon primjene režima kemoterapije za limfocitnu depleciju. Ako se primjena infuzije odgodi na dulje od 2 tjedna otkako je bolesnik primio kemoterapiju za limfocitnu depleciju, režim kemoterapije za limfocitnu depleciju mora se primijeniti ponovno (vidjeti dio 4.2).

Praćenje nakon infuzije

Prvih 7 dana nakon infuzije bolesnike se mora svakodnevno pratiti kako bi se uočili znakovi i simptomi mogućeg CRS-a, neuroloških događaja i drugih toksičnosti. Liječnici mogu razmotriti potrebu za hospitalizacijom tijekom prvih 7 dana ili pri pojavi prvih znakova ili simptoma CRS-a i/ili neuroloških događaja. Po isteku prvih 7 dana nakon infuzije, bolesnika treba pratiti prema odluci liječnika.

Bolesnici moraju nakon infuzije ostati u blizini specijalizirane zdravstvene ustanove još najmanje 4 tjedna i u slučaju pojave znakova ili simptoma CRS-a ili neuroloških nuspojava odmah potražiti liječničku pomoć. Ovisno o težini nuspojave, potrebno je razmisliti o praćenju vitalnih znakova i funkcija organa.

Serološko testiranje

Probir na HBV, HCV i HIV mora se provesti prije prikupljanja stanica za proizvodnju lijeka Tecartus (vidjeti dio 4.2).

Darivanje krvi, organa, tkiva i stanica

Bolesnici liječeni Tecartusom ne smiju darivati krv, organe, tkiva ili stanice za transplantaciju.

Aktivni limfom središnjeg živčanog sustava

Nema iskustva s primjenom ovoga lijeka u bolesnika s aktivnim limfomom središnjeg živčanog sustava (SŽS) koji je definiran kao metastaze u mozgu potvrđene slikovnom metodom. U slučaju ALL-a, lijekom Tecartus liječeni su asimptomatski bolesnici s maksimalnom bolesti SŽS-2 (definiranom kao $< 5/\mu\text{l}$ bijelih krvnih stanica u cerebrospinalnoj tekućini uz prisutnost limfoblasta) bez klinički očitih neuroloških promjena, ali su podaci u toj populaciji ograničeni. Stoga omjer koristi i rizika lijeka Tecartus nije utvrđen u tim populacijama.

Istodobna bolest

Bolesnici s prethodnim ili aktivnim poremećajem središnjeg živčanog sustava ili neodgovarajućom bubrežnom, jetrenom, plućnom ili srčanom funkcijom bili su isključeni iz ispitivanja. Ti su bolesnici vjerojatno osjetljiviji na posljedice nuspojave opisanih u nastavku i zahtijevaju posebnu pozornost.

Sindrom otpuštanja citokina

U gotovo svih bolesnika razvio se neki stupanj sindroma otpuštanja citokina (CRS). Teški CRS, koji može biti smrtonosan, opažen je kod primjene Tecartusa s medijanom vremena do početka pojavljivanja od 3 dana (raspon: od 1 do 13 dana). Bolesnike se mora pomno pratiti kako bi se uočili znakovi ili simptomi tih događaja, kao što su visoka vrućica, hipotenzija, hipoksija, zimica, tahikardija i glavobolja (vidjeti dio 4.8). CRS je potrebno liječiti prema procjeni liječnika na temelju kliničke slike bolesnika i prema algoritmu liječenja CRS-a prikazanom u tablici 1.

Za postavljanje dijagnoze CRS-a potrebno je isključiti druge uzroke sistemskog upalnog odgovora, uključujući infekciju.

Liječenje sindroma otpuštanja citokina povezanog s lijekom Tecartus

Prije infuzije lijeka Tecartus, u bolničkoj ustanovi treba za svakog bolesnika biti dostupna za primjenu najmanje 1 doza tocilizumaba, inhibitora receptora interleukina-6 (IL-6). Specijalizirana zdravstvena ustanova mora imati pristup dodatnoj dozi tocilizumaba unutar 8 sati od svake prethodne doze. U iznimnom slučaju, kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice koja je navedena u Popisu lijekova Europske agencije za lijekove kojima prijeti nestašica, zdravstvena ustanova mora osigurati pristup drugim odgovarajućim mjerama liječenja CRS-a umjesto tocilizumaba.

Izrađeni su algoritmi liječenja kako bi se ublažili neki simptomi CRS-a koji se pojave u bolesnika na terapiji lijekom Tecartus. Oni uključuju primjenu tocilizumaba ili tocilizumaba i kortikosteroida, kako je sažeto prikazano u tablici 1. Bolesnike s CRS-om 2. ili višeg stupnja (npr. hipotenzija, izostanak odgovora na tekućine ili hipoksija koja zahtijeva nadomjesnu primjenu kisika) mora se pratiti kontinuiranom srčanom telemetrijom i pulsnom oksimetrijom. U bolesnika s teškim CRS-om valja razmisliti o procjeni srčane funkcije provedbom ehokardiografije. U slučaju teškog i po život opasnog CRS-a valja razmisliti o potpornoj terapiji u jedinici intenzivne skrbi.

Poznato je da je CRS povezan s poremećajem funkcije ciljnih organa (npr. jetre, bubrega, srca i pluća). Osim toga, u okolnostima CRS-a može doći i do pogoršanja postojećih patologija organa. Bolesnike s medicinski značajnom srčanom disfunkcijom mora se liječiti prema standardima skrbi za kritična stanja i potrebno je razmotriti provedbu postupaka kao što je ehokardiografija. U nekim se slučajevima uz CRS mogu pojaviti sindrom aktivacije makrofaga (engl. *macrophage activation syndrome*, MAS) i hemofagocitna limfocitocitoza (engl. *haemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH).

U bolesnika s teškim CRS-om ili CRS-om bez odgovora na liječenje potrebno je razmisliti o provođenju pretrage na hemofagocitnu limfocitocitozu / sindrom aktivacije makrofaga (HLH/MAS).

Tecartus se nastavlja širiti u organizmu i ostaje nakon primjene tocilizumaba i kortikosteroida. Za liječenje CRS-a povezanog s terapijom Tecartusom ne preporučuje se primjena antagonista faktora tumorske nekroze (engl. *tumour necrosis factor*, TNF).

Tablica 1. Smjernice za stupnjevanje i liječenje CRS-a

Stupanj CRS-a (a)	Tocilizumab	Kortikosteroidi
1. stupanj Simptomi zahtijevaju samo simptomatsko liječenje (npr. vrućica, mučnina, umor, glavobolja, mialgija, malaksalost).	Ako nema poboljšanja nakon 24 sata, primijeniti tocilizumab 8 mg/kg intravenski tijekom 1 sata (ne premašiti 800 mg).	N/P
2. stupanj Simptomi zahtijevaju i odgovaraju na umjerenu intervenciju. Potreba za kisikom manja od 40 % FiO ₂ ili hipotenzija koja odgovara na tekućine ili malu dozu jednog vazopresora, ili toksično oštećenje organa 2. stupnja (b).	Primijeniti tocilizumab (c) 8 mg/kg intravenski tijekom 1 sata (ne premašiti 800 mg). Ako nema odgovora na intravenski primijenjene tekućine ili povećanje dodatnog kisika, ponoviti tocilizumab svakih 8 sati prema potrebi. Ograničiti na najviše 3 doze u razdoblju od 24 sata, ukupno najviše 4 doze ako ne nastupi kliničko poboljšanje znakova i simptoma CRS-a; ako nema odgovora na drugu ili sljedeće doze tocilizumaba, razmotriti druge mogućnosti liječenja sindroma otpuštanja citokina. Ako nastupi poboljšanje, prekinuti primjenu tocilizumaba.	Ako u roku od 24 sata od početka primjene tocilizumaba ne nastupi poboljšanje, liječiti kao 3. stupanj. Ako nastupi poboljšanje, postupno smanjiti kortikosteroide i liječiti kao 1. stupanj.
3. stupanj Simptomi zahtijevaju i odgovaraju na agresivnu intervenciju. Potreba za kisikom veća ili jednaka 40 % FiO ₂ ili hipotenzija koja zahtijeva visoku dozu ili više vazopresora, ili toksično oštećenje organa 3. stupnja ili transaminitis 4. stupnja.	Kao za 2. stupanj	Intravenski primijeniti 1 mg/kg metilprednizolona dva puta dnevno ili ekvivalentnu količinu deksametazona (npr. 10 mg intravenski svakih 6 sati) do poboljšanja na 1. stupanj, zatim postupno smanjiti kortikosteroide. Ako nastupi poboljšanje, liječiti kao 2. stupanj. Ako ne nastupi poboljšanje, liječiti kao 4. stupanj.

Stupanj CRS-a (a)	Tocilizumab	Kortikosteroidi
4. stupanj Simptomi opasni po život. Potrebna ventilacijska potpora ili kontinuirana venovenska hemodijaliza ili toksično oštećenje organa 4. stupnja (osim transaminitisa).	Kao za 2. stupanj	Intravenski primijeniti 1000 mg metilprednizolona dnevno tijekom 3 dana. Ako nastupi poboljšanje, postupno smanjiti kortikosteroide i liječiti kao 3. stupanj. Ako ne nastupi poboljšanje, razmotriti primjenu zamjenskih imunosupresiva.

NP = nije dostupno / nije primjenjivo

(a) Lee i sur. 2014.

(b) Za liječenje neuroloških nuspojava vidjeti tablicu 2.

(c) Pojediniosti vidjeti u sažetku opisa svojstava lijeka za tocilizumab.

Neurološke nuspojave

Teške neurološke nuspojave, poznate i kao sindrom neurološke toksičnosti povezane s efektorskim stanicama imunskog sustava (engl. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), koje mogu biti opasne po život ili imati smrtni ishod, opažene su u bolesnika liječenih Tecartusom. Medijan vremena do njihove pojave bio je 7 dana (raspon: od 1 do 262 dana) nakon infuzije lijeka Tecartus (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike s neurološkim toksičnostima / ICANS-om 2. ili višeg stupnja treba pratiti kontinuiranom srčanom telemetrijom i pulsnom oksimetrijom. U slučaju teških ili životno opasnih neuroloških toksičnosti / ICANS-a potrebno je omogućiti potpurnu terapiju intenzivne skrbi. Za nuspojave 2. ili višeg stupnja potrebno je razmotriti primjenu lijekova protiv napadaja koji nemaju sedacijski učinak, kako je klinički indicirano. Izrađeni su algoritmi liječenja kako bi se ublažile neurološke nuspojave koje su se pojavile u bolesnika na terapiji lijekom Tecartus. Oni uključuju primjenu tocilizumaba (ako istodobno postoji CRS) i/ili kortikosteroida za umjerene, teške ili životno opasne neurološke nuspojave, kako je sažeto prikazano u tablici 2.

Tablica 2. Smjernice za stupnjevanje i liječenje neuroloških nuspojava / ICANS-a

Procjena stupnja	Istodobni CRS	Bez istodobnog CRS-a
2. stupanj	Primijeniti tocilizumab prema liječenju CRS-a 2. stupnja u tablici 1. Ako ne nastupi poboljšanje u roku od 24 sata od početka primjene tocilizumaba, intravenski primijeniti 10 mg deksametazona svakih 6 sati do ublažavanja događaja na 1. stupanj ili niži, zatim postupno smanjivati kortikosteroide. Ako nastupi poboljšanje, prekinuti primjenu tocilizumaba. Ako i dalje nema poboljšanja, liječiti kao 3. stupanj.	Intravenski primijeniti 10 mg deksametazona svakih 6 sati do ublažavanja događaja na 1. stupanj ili niži. Ako nastupi poboljšanje, postupno smanjiti kortikosteroide.
	Razmotriti primjenu lijekova protiv napadaja koji nemaju sedacijsko djelovanje (npr. levetiracetam) radi profilakse napadaja.	

Procjena stupnja	Istodobni CRS	Bez istodobnog CRS-a
3. stupanj	Primijeniti tocilizumab prema liječenju CRS-a 2. stupnja u tablici 1. Uz to, potrebno je intravenski primijeniti 10 mg deksametazona s prvom dozom tocilizumaba i ponoviti dozu svakih 6 sati. Nastaviti primjenu deksametazona dok se događaj ne ublaži do 1. ili manjeg stupnja, zatim postupno smanjivati kortikosteroide. Ako nastupi poboljšanje, prekinuti primjenu tocilizumaba i liječiti kao 2. stupanj. Ako i dalje nema poboljšanja, liječiti kao 4. stupanj.	Intravenski primijeniti 10 mg deksametazona svakih 6 sati. Nastaviti primjenu deksametazona dok se događaj ne ublaži do 1. ili manjeg stupnja, zatim postupno smanjivati kortikosteroide. Ako ne nastupi poboljšanje, liječiti kao 4. stupanj.
	Razmotriti primjenu lijekova protiv napadaja koji nemaju sedacijsko djelovanje (npr. levetiracetam) radi profilakse napadaja.	
4. stupanj	Primijeniti tocilizumab prema liječenju CRS-a 2. stupnja u tablici 1. Intravenski primijeniti 1000 mg metilprednizolona dnevno s prvom dozom tocilizumaba i nastaviti intravensku primjenu 1000 mg metilprednizolona dnevno tijekom dodatna 2 dana. Ako nastupi poboljšanje, liječiti kao 3. stupanj. Ako ne nastupi poboljšanje, razmotriti primjenu zamjenskih imunosupresiva.	Intravenski primijeniti 1000 mg metilprednizolona dnevno tijekom 3 dana. Ako nastupi poboljšanje, liječiti kao 3. stupanj. Ako ne nastupi poboljšanje, razmotriti primjenu zamjenskih imunosupresiva.
	Razmotriti primjenu lijekova protiv napadaja koji nemaju sedacijsko djelovanje (npr. levetiracetam) radi profilakse napadaja.	

Infekcije i febrilna neutropenija

Teške infekcije, koje mogu biti životno opasne, vrlo su često bile opažene uz Tecartus (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike se mora pratiti kako bi se uočila moguća pojava znakova i simptoma infekcije prije, tijekom i nakon infuzije te liječiti na odgovarajući način. Nužno je primijeniti profilaktičke antibiotike u skladu sa standardnim smjernicama ustanove.

Nakon infuzije lijeka Tecartus u bolesnika je opažena febrilna neutropenija (vidjeti dio 4.8) koja se može pojaviti istodobno s CRS-om. U slučaju febrilne neutropenije potrebno je provjeriti je li prisutna infekcija i primijeniti terapiju antibioticima širokog spektra, tekućine i druge mjere potporne skrbi kako je medicinski indicirano.

U imunosno suprimiranih bolesnika zabilježene su životno opasne i smrtonosne oportunističke infekcije, uključujući diseminirane gljivične infekcije i reaktivaciju virusa (npr. HHV-6 i progresivna multifokalna leukoencefalopatija). Mogućnost postojanja tih infekcija treba uzeti u obzir u bolesnika s neurološkim događajima te je nužno provesti odgovarajuće dijagnostičke pretrage.

Reaktivacija virusa

U bolesnika liječenih lijekovima usmjerenim protiv B-stanica može doći do reaktivacije virusa, npr. virusa hepatitisa B (HBV), što može rezultirati fulminantnim hepatitisom, zatajenjem jetre i smrću.

Produljene citopenije

Bolesnici mogu razviti citopenije nekoliko tjedana nakon kemoterapije za limfocitnu depleciju i infuzije lijeka Tecartus, te se moraju liječiti prema standardnim smjernicama. Produljene citopenije 3. ili višeg stupnja zabilježene su vrlo često nakon infuzije Tecartusa i uključivale su trombocitopeniju,

neutropeniju i anemiju (vidjeti dio 4.8). Nakon infuzije lijeka Tecartus nužno je pratiti krvnu sliku bolesnika.

Hipogamaglobulinemija

U bolesnika liječenih lijekom Tecartus može se razviti aplazija B-stanica koja dovodi do hipogamaglobulinemije. Hipogamaglobulinemija je bila vrlo često opažena u bolesnika liječenih lijekom Tecartus (vidjeti dio 4.8). Hipogamaglobulinemija stvara u bolesnika predispoziciju za nastanak infekcija. Nakon liječenja lijekom Tecartus potrebno je nadzirati razine imunoglobulina i poduzimati mjere opreza protiv infekcija, a u slučaju ponavljajućih infekcija primjenjivati antibiotsku profilaksu i nadomjestke imunoglobulina prema standardnim smjernicama.

Reakcije preosjetljivosti

Zbog prisutnosti DMSO-a ili preostalog gentamicina u lijeku Tecartus, mogu se razviti ozbiljne reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksiju.

Sekundarni maligniteti

U bolesnika liječenih lijekom Tecartus mogu se razviti sekundarni maligniteti. Moguću pojavu sekundarnog maligniteta mora se u bolesnika pratiti cijeli život. U slučaju pojave sekundarnog maligniteta, potrebno je stupiti u kontakt s tvrtkom radi dobivanja uputa o uzimanju bolesnikovih uzoraka za testiranje.

Sindrom lize tumora (SLT)

Povremeno je zabilježen sindrom lize tumora (SLT) koji može biti težak. Kako bi se rizik od pojave sindroma lize tumora sveo na najmanju mjeru, bolesnici s povišenom vrijednosti mokraćne kiseline ili velikim tumorskim opterećenjem trebaju primati alopurinol ili drugu profilaksu prije primjene infuzije lijeka Tecartus. Nužno je pratiti znakove i simptome SLT-a, a događaje zbrinjavati prema standardnim smjernicama.

Prethodna transplantacija matičnih stanica (GvHD)

Ne preporučuje se liječenje u bolesnika koji su bili podvrgnuti transplantaciji alogenih matičnih stanica te imaju aktivnu akutnu ili kroničnu reakciju presatka protiv primatelja radi mogućeg rizika da će Tecartus tu reakciju pogoršati.

Prethodno liječenje terapijom protiv CD19

Primjena lijeka Tecartus ne preporučuje se ako se nakon prethodne terapije protiv CD19 u bolesnika ponovno pojavi bolest negativna na CD19.

Udio natrija

Ovaj lijek sadrži 300 mg natrija po infuziji, što odgovara 15 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

Dugoročno praćenje

Očekuje se da će bolesnici biti upisani u registar kako bi se saznalo više o dugoročnoj sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka Tecartus.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s lijekom Tecartus.

Profilaktička primjena sistemskih kortikosteroida može poremetiti djelovanje Tecartusa. Stoga se profilaktička primjena sistemskih kortikosteroida prije infuzije ne preporučuje (vidjeti dio 4.2).

Primjena kortikosteroida prema smjernicama za zbrinjavanje toksičnosti ne utječe na ekspanziju i perzistenciju CAR T-stanica.

Živa cjepiva

Sigurnost cijepjenja živim virusnim cjepivima tijekom ili nakon liječenja lijekom Tecartus nije ispitana. Kao mjera opreza, cijepjenje živim virusnim cjepivima ne preporučuje se najmanje 6 tjedana prije početka kemoterapije za limfocitnu depleciju, tijekom terapije lijekom Tecartus i do imunskog oporavka nakon terapije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

U žena reproduktivne dobi mora se provjeriti status trudnoće prije početka terapije lijekom Tecartus.

Pojedinosti o potrebi učinkovite kontracepcije u bolesnika koji primaju kemoterapiju za limfocitnu depleciju vidjeti u informacijama o lijeku za kemoterapiju za limfocitnu depleciju.

Nema dovoljno podataka o izloženosti lijeku za davanje preporuke o trajanju kontracepcije nakon liječenja lijekom Tecartus.

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni lijeka Tecartus u trudnica. Nisu provedena ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti u životinja kojima bi se procijenilo može li Tecartus uzrokovati oštećenje fetusa kad se primjenjuje u trudnica (vidjeti dio 5.3).

Nije poznato ima li Tecartus potencijal prijelaza u fetus. Na temelju mehanizma djelovanja, ako transducirane stanice prođu kroz posteljicu, mogu uzrokovati fetalnu toksičnost, uključujući limfocitopeniju B-stanica. Stoga se primjena Tecartusa ne preporučuje trudnicama ili ženama reproduktivne dobi koje ne upotrebljavaju kontracepciju. Trudnice se mora upozoriti na moguće rizike za fetus. O trudnoći nakon terapije lijekom Tecartus mora se razgovarati s liječnikom.

U novorođenčadi majki koje su liječene lijekom Tecartus mora se razmisliti o procjeni razina imunoglobulina i B-stanica.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Tecartus u majčino mlijeko ili prenosi u dojenče. Dojilje je nužno upozoriti na potencijalni rizik za dojenče.

Plodnost

Nema dostupnih kliničkih podataka o učinku lijeka Tecartus na plodnost. Učinci na mušku i žensku plodnost nisu ispitani u ispitivanjima na životinjama.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tecartus značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Zbog moguće pojave neuroloških događaja, uključujući izmijenjeno mentalno stanje ili napadaje, bolesnici ne smiju upravljati vozilima ili rukovati teškim ili potencijalno opasnim strojevima do najmanje 8 tjedana nakon infuzije ili do povlačenja neuroloških nuspojava.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Limfom plaštenih stanica

Podaci o sigurnosti prikazani u ovom dijelu odnose se na izloženost lijeku Tecartus u ispitivanju faze 2 pod nazivom ZUMA-2, u kojemu je ukupno 82 bolesnika s relapsnim/refraktornim limfomom plaštenih stanica primilo jednu dozu CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica (2×10^6 ili $0,5 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-stanica/kg) prema preporučenoj dozi određenoj na temelju tjelesne težine.

Najznačajnije i najčešće nuspojave bile su CRS (91 %), infekcije (55 %) i encefalopatija (51 %).

Ozbiljne nuspojave pojavile su se u 56 % bolesnika. Najčešće ozbiljne nuspojave uključivale su encefalopatiju (26 %), infekcije (28 %) i sindrom otpuštanja citokina (15 %).

Nuspojave 3. ili višeg stupnja zabilježene su u 67 % bolesnika. Najčešće nehematološke nuspojave 3. ili višeg stupnja, uključivale su infekcije (34 %) i encefalopatiju (24 %). Najčešće hematološke nuspojave 3. ili višeg stupnja uključivale su neutropeniju (99 %), leukopeniju (98 %), limfopeniju (96 %), trombocitopeniju (65 %) i anemiju (56 %).

Akutna limfoblastična leukemija

Podaci o sigurnosti prikazani u ovom dijelu odnose se na izloženost lijeku Tecartus u ispitivanju faze 1/2 pod nazivom ZUMA-3, u kojemu je ukupno 100 bolesnika s relapsnim/refraktornim ALL-om prekursorskih B-stanica primilo jednu dozu CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica ($0,5 \times 10^6$, 1×10^6 ili 2×10^6 anti-CD19 CAR T stanica/kg) prema preporučenoj dozi određenoj na temelju tjelesne težine.

Najznačajnije i najčešće nuspojave bile su CRS (91 %), encefalopatija (57 %) i infekcije (41 %).

Ozbiljne nuspojave pojavile su se u 70 % bolesnika. Najčešće ozbiljne nuspojave uključivale su CRS (25 %), infekcije (22 %) i encefalopatiju (21 %).

Nuspojave 3. ili višeg stupnja zabilježene su u 76 % bolesnika. Najčešće nehematološke nuspojave 3. ili višeg stupnja, uključivale su infekcije (27 %), CRS (25 %) i encefalopatiju (22 %).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave opisane u ovom dijelu zabilježene su u ukupno 182 bolesnika izložena lijeku Tecartus u dva multicentrična glavna klinička ispitivanja, ZUMA-2 (n = 82) i ZUMA-3 (n = 100). Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redosljedom po padajućoj ozbiljnosti.

Tablica 3. Nuspojave zabilježene kod primjene lijeka Tecartus

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije		
	vrlo često	infekcije neodređenim patogenima bakterijske infekcije gljivične infekcije virusne infekcije
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
	vrlo često	leukopenija ^a neutropenija ^a limfopenija ^a trombocitopenija ^a anemija ^a febrilna neutropenija

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
	često	koagulopatija
Poremećaji imunološkog sustava		
	vrlo često	sindrom otpuštanja citokina ^b hipogamaglobulinemija
	često	preosjetljivost hemofagocitna limfohistiocitoza
Poremećaji metabolizma i prehrane		
	vrlo često	hipofosfatemija ^a smanjen apetit hipomagnezija hiperglikemija ^a
	često	hipoalbuminemija ^a dehidracija
Psihijatrijski poremećaji		
	vrlo često	delirij anksioznost nesanica
Poremećaji živčanog sustava		
	vrlo često	encefalopatija tremor glavobolja sindrom neurološke toksičnosti povezane s efektorskim stanicama imunskog sustava (ICANS ^{b, c}) afazija omaglica neuropatija
	često	napadaji ataksija povišen intrakranijalni tlak
Srčani poremećaji		
	vrlo često	tahikardije bradikardije
	često	aritmije koje nisu ventrikulske
Krvožilni poremećaji		
	vrlo često	hipotenzija hipertenzija hemoragija
	često	tromboza
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		
	vrlo često	kašalj dispneja pleuralni izljev hipoksija
	često	zatajenje disanja plućni edem
Poremećaji probavnog sustava		
	vrlo često	mučnina proljevanje konstipacija bol u abdomenu povraćanje oralna bol
	često	suha usta disfagija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
	vrlo često	osip poremećaj kože

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		
	vrlo često	mišićno-koštana bol motorička disfunkcija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		
	vrlo često	bubrežna insuficijencija
	često	smanjena količina urina
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
	vrlo često	edem umor pireksija bol zimica
	često	reakcija povezana s infuzijom
Poremećaji oka		
	često	oštećenje vida
Pretrage		
	vrlo često	povišena alanin aminotransferaza ^a povišena razina mokraćne kiseline u krvi ^a povišena aspartat aminotransferaza ^a hipokalcijemija ^a hiponatrijemija ^a povišen direktni bilirubin ^a hipokalemija ^a
	često	povišen bilirubin ^a
<p>U tablicu 3 uključene su samo citopenije koje su rezultirale (i) novim kliničkim sekvelama ili pogoršanjem postojećih ili (ii) citopenije koje su zahtijevale terapiju ili (iii) prilagodbu trenutne terapije.</p> <p>a Učestalost se temelji na laboratorijskom parametru za 3. ili viši stupanj.</p> <p>b Vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava“.</p> <p>c Učestalost ICANS-a je procijenjena iz događaja prijavljenih nakon stavljanja lijeka u promet.</p> <p>Datum završetka prikupljanja podataka u ispitivanju ZUMA-2: 24. srpnja 2021., u ispitivanju ZUMA-3: 23. srpnja 2021.</p>		

Opis odabranih nuspojava iz ispitivanja ZUMA-2 i ZUMA-3 (n = 182)

Sindrom otpuštanja citokina

CRS se pojavio u 91 % bolesnika. Dvadeset posto (20 %) bolesnika imalo je CRS 3. ili višeg stupnja (teški ili životno opasan CRS). Medijan vremena do početka bio je 3 dana (raspon: od 1 do 13 dana), a medijan trajanja 9 dana (raspon: od 1 do 63 dana). Devedeset sedam posto bolesnika (97 %) oporavilo se od CRS-a.

Među bolesnicima koji su razvili CRS, najčešći znakovi ili simptomi povezani s CRS-om bili su pireksija (94 %), hipotenzija (64 %), hipoksija (32 %), zimica (31 %), tahikardija (27 %), sinusna tahikardija (23 %), glavobolja (22 %), umor (16 %) i mučnina (13 %). Ozbiljne nuspojave koje mogu biti povezane s CRS-om uključivale su hipotenziju (22 %), pireksiju (15 %), hipoksiju (9 %), tahikardiju (3 %), dispneju (2 %) i sinusnu tahikardiju (2 %). Smjernice za praćenje i liječenje vidjeti u dijelu 4.4.

Neurološki događaji i nuspojave

Neurološke nuspojave pojavile su se u 69 % bolesnika. Nuspojave 3. ili višeg stupnja (teške ili životno opasne) pojavile su se u 32 % bolesnika. Medijan vremena do početka iznosio je 7 dana (raspon: od 1 do 262 dana). Neurološki događaji povukli su se u 113 od 125 bolesnika (90,4 %) s medijanom trajanja od 12 dana (raspon: od 1 do 708 dana). U tri bolesnika neurološki su događaji bili u tijeku u trenutku smrti, uključujući jednog bolesnika u kojega je zabilježen događaj ozbiljne encefalopatije i jednog bolesnika u kojega je zabilježeno stanje ozbiljne konfuzije. Preostali neurološki događaji koji se nisu povukli bili su 2. stupnja. U 93 % svih liječenih bolesnika, prvi CRS ili neurološki događaj pojavio se unutar prvih 7 dana nakon infuzije lijeka Tecartus.

Najčešće neurološke nuspojave, uključujući ICANS, obuhvaćale su tremor (32 %), stanje konfuzije (27 %), encefalopatiju (27 %), afaziju (21 %) i agitaciju (11 %). U bolesnika kojima je primijenjen Tecartus zabilježene su ozbiljne nuspojave uključujući encefalopatiju (15 %), afaziju (6 %), stanje

konfuzije (5 %) i ozbiljne slučajeve cerebralnog edema koji može imati smrtni ishod. Smjernice za praćenje i liječenje vidjeti u dijelu 4.4.

Febrilna neutropenija i infekcije

Febrilna neutropenija zabilježena je u 12 % bolesnika nakon infuzije lijeka Tecartus. U ispitivanjima ZUMA-2 i ZUMA-3 infekcije su se pojavile u 87 od 182 bolesnika liječena lijekom Tecartus. Infekcije 3. ili višeg stupnja (teške, opasne po život ili smrtonosne) imalo je 30 % bolesnika uključujući infekcije neodređenim patogenima, bakterijske, gljivične i virusne infekcije u 23 %, 8 %, 2 % odnosno 4 % bolesnika. Smjernice za praćenje i liječenje vidjeti u dijelu 4.4.

Produljene citopenije

Citopenije se pojave vrlo često nakon prethodne kemoterapije limfocitne deplecije i terapije lijekom Tecartus.

Produljene citopenije (prisutne 30. dana ili kasnije, ili s početkom 30. dana ili kasnije) 3. ili višeg stupnja razvile su se u 48 % bolesnika i uključivale su neutropeniju (34 %), trombocitopeniju (27 %) i anemiju (15 %). Smjernice za liječenje vidjeti u dijelu 4.4.

Hipogamaglobulinemija

Hipogamaglobulinemija se pojavila u 12 % bolesnika. Hipogamaglobulinemija 3. ili višeg stupnja razvila se u 1 % bolesnika. Smjernice za liječenje vidjeti u dijelu 4.4.

Imunogeničnost

Imunogeničnost lijeka Tecartus procijenjena je s pomoću imunoenzimskog testa (engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) za detekciju protutijela koja se vežu na FMC63, protutijelo koje nastaje iz anti-CD19 CAR. U bolesnika s MCL-om dosad nije opažena imunogeničnost protutijela anti-CD19 CAR T-stanica. Na temelju inicijalnog probirnog testa, 17 bolesnika u ispitivanju ZUMA-2 bilo je pozitivno na protutijela u svim vremenskim točkama testiranja; međutim, potvrdni ortogonalni test na temelju stanica pokazao je da je u tom ispitivanju u svim vremenskim točkama testiranja svih 17 bolesnika bilo negativno na protutijela. Na temelju inicijalnog probirnog testa, 16 bolesnika u ispitivanju ZUMA-3 bilo je pozitivno na protutijela u svim vremenskim točkama testiranja. Među bolesnicima s uzorcima koji su se mogli procijeniti potvrdnim testiranjem, za 2 bolesnika potvrđeno je da su pozitivni na protutijela nakon liječenja. Jedan od ta dva bolesnika imao je potvrđen pozitivan test na protutijela nakon 6 mjeseci. Drugi je bolesnik imao potvrđen pozitivan test na protutijela na ponovnom liječenju 28. dana i nakon 3 mjeseca. Nema dokaza da je u tih bolesnika došlo do promjene kinetike početne ekspanzije, funkcije CAR T-stanica i perzistencije lijeka Tecartus ili sigurnosti ili učinkovitosti lijeka Tecartus.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema podataka o znakovima predoziranja lijekom Tecartus.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali antineoplastici, antineoplastična stanična i genska terapija, ATK oznaka: L01XL06.

Mehanizam djelovanja

Tecartus, lijek za imunoterapiju genetički modificiranim autolognim T-stanicama usmjerenima na CD19, veže se na stanice raka koje izražavaju CD19 i normalne B-stanice. Nakon djelovanja anti-CD19 CAR T-stanica s ciljanim stanicama koje izražavaju CD19, kostimulacijska domena CD28 i signalna domena CD3-zeta aktiviraju nizvodne signalne kaskade koje dovode do aktivacije T-stanica, proliferacije, preuzimanja efektorske funkcije i izlučivanja upalnih citokina i kemokina. Taj slijed događaja dovodi do smrti stanica koje izražavaju CD19.

Farmakodinamički učinci

U ispitivanjima ZUMA-2 i ZUMA-3, nakon infuzije lijeka Tecartus, procijenjeni su farmakodinamički odgovori tijekom četverotjednog intervala mjerenjem prolaznih povećanja vrijednosti citokina, kemokina i drugih molekula u krvi. Analizirane su razine citokina i kemokina kao što su IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , interferon gama (IFN- γ) i receptor alfa za IL-2. Najveće povećanje opaženo je uglavnom unutar prvih 8 dana nakon infuzije, a razine su se uglavnom vratile na početne vrijednosti u roku od 28 dana.

Nakon liječenja može nastupiti razdoblje aplazije B-stanica zbog ciljanog učinka lijeka Tecartus na netumorske stanice (engl. *on-target, off-tumor effect*).

Translacijske analize, koje su provedene kako bi se ustanovila povezanost između razina citokina i incidencije CRS-a ili neuroloških događaja, pokazale su da su više razine (vršne vrijednosti i AUC u 1. mjesecu) više serumskih analita, uključujući IL-6, IL-10 i TNF- α , povezane s neurološkim nuspojavama 3. ili višeg stupnja i CRS-om 3. ili višeg stupnja.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Relapsni ili refraktorni limfom plaštenih stanica: ZUMA-2

Djelotvornost i sigurnost primjene Tecartusa u odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim limfomom plaštenih stanica koji su prethodno primili kemoterapiju koja sadrži antraciklin ili bendamustin, anti-CD20 protutijelo i inhibitor Brutonove tirozin kinaze (BTKi) (ibrutinib ili akalabrutinib), ocijenjene su u otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze 2 s jednom skupinom bolesnika. U podobnih je bolesnika bolest napredovala nakon posljednjeg režima liječenja ili je bolest bila refraktorna nakon posljednje terapije. Bolesnici s aktivnim ili ozbiljnim infekcijama, prethodnom transplantacijom alogernih krvotvornih matičnih stanica (engl. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT), detektibilnim zloćudnim stanicama u cerebrospinalnoj tekućini ili metastazama u mozgu i bilo kakvim limfomom SŽS-a ili poremećajima SŽS-a u povijesti bolesti nisu bili prikladni. U ispitivanje ZUMA-2 ukupno je bilo uključeno 74 bolesnika (tj. podvrgnuto leukaferezi), a 68 od tih bolesnika liječeno je Tecartusom. Tri bolesnika nisu primila Tecartus zbog greške u proizvodnji. Dva bolesnika nisu bila liječena zbog progresivne bolesti (smrt) nakon leukafereze. Jedan bolesnik nije bio liječen Tecartusom nakon provedene kemoterapije za limfocitnu depleciju zbog trenutačno postojeće aktivne fibrilacije atrijske. Potpuni skup za analizu (engl. *full analysis set*, FAS) definiran je kao svi bolesnici kojima je provedena leukafereza. Početne karakteristike bolesnika sažeto su prikazane u tablici 4.

Tablica 4. Sažeti prikaz početnih karakteristika bolesnika u ispitivanju ZUMA-2

Kategorija	Svi bolesnici kojima je provedena leukafereza (FAS) (N = 74)
<i>Dob (godine)</i>	
Medijan (min., maks.)	65 (38; 79)
≥ 65	58 %
Muški spol	84 %
Medijan broja prethodnih terapija (min., maks.)	3 (1; 5)

Kategorija	Svi bolesnici kojima je provedena leukaferza (FAS) (N = 74)
<i>Podskupina s relapsom / refraktorni bolesnici</i>	
Relaps nakon auto-TMS-a	42 %
Refraktorni na posljednju terapiju limfoma plaštenih stanica	39 %
Relaps nakon posljednje terapije limfoma plaštenih stanica	19 %
Bolesnici s IV. stadijem bolesti	86 %
Bolesnici kojima je zahvaćena koštana srž	51 %
<i>Morfološke karakteristike</i>	
Klasičan limfom plaštenih stanica	54 %
Blastoidni limfom plaštenih stanica	26 %
Drugo	1 %
Nepoznato	19 %
<i>Primljena terapija premošćenja</i>	
Da	38 %
Ne	62 %
<i>Ki-67 imunohistokemijski određen u središnjem laboratoriju</i>	
N	49
Medijan	65 %
Auto-TMS, transplantacija autolognih matičnih stanica; maks., maksimum; min., minimum	

Tecartus je primijenjen kao jedna intravenska infuzija u ciljnoj dozi od 2×10^6 anti-CD19 CAR T-stanica/kg (maksimalna dopuštena doza: 2×10^8 stanica) nakon režima kemoterapije za limfocitnu depleciju koji je sadržavao intravenski ciklofosamid 500 mg/m² i intravenski fludarabin 30 mg/m², oba primijenjena 5., 4. i 3. dana prije terapije. Prijelazna terapija između leukaferze i kemoterapije za limfocitnu depleciju dopuštena je radi kontrole opterećenja bolešću.

U bolesnika liječenih Tecartusom medijan vremena od leukaferze do izrade lijeka iznosio je 13 dana (raspon: od 9 do 20 dana), a medijan vremena od leukaferze do infuzije Tecartusa bio je 27 dana (raspon: od 19 do 74 dana, s iznimkom jedne vrijednosti koja odskaka, od 134 dana). Medijan doze iznosio je $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-stanica/kg. Svi su bolesnici primili infuziju Tecartusa 0. dana i bili su hospitalizirani najmanje do 7. dana.

Mjera primarnog ishoda bila je stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) prema procjeni neovisnog povjerenstva na temelju Lugano kriterija iz 2014. Mjere sekundarnih ishoda uključivale su trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DOR), ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS), preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS) i težinu štetnih događaja.

Za primarnu analizu skup je definiran unaprijed, a obuhvaćao je prvih 60 bolesnika liječenih Tecartusom u kojih je odgovor procijenjen 6 mjeseci nakon procjene bolesti u 4. tjednu poslije infuzije Tecartusa. U toj je analizi stopa objektivnog odgovora u skupu od 60 bolesnika iznosila 93 % uz stopu potpunog odgovora od 67 %. Stopa objektivnog odgovora bila je značajno veća od unaprijed određene stope povijesne kontrole od 25 % uz jednostrani test razine značajnosti od 0,025 ($p < 0,0001$).

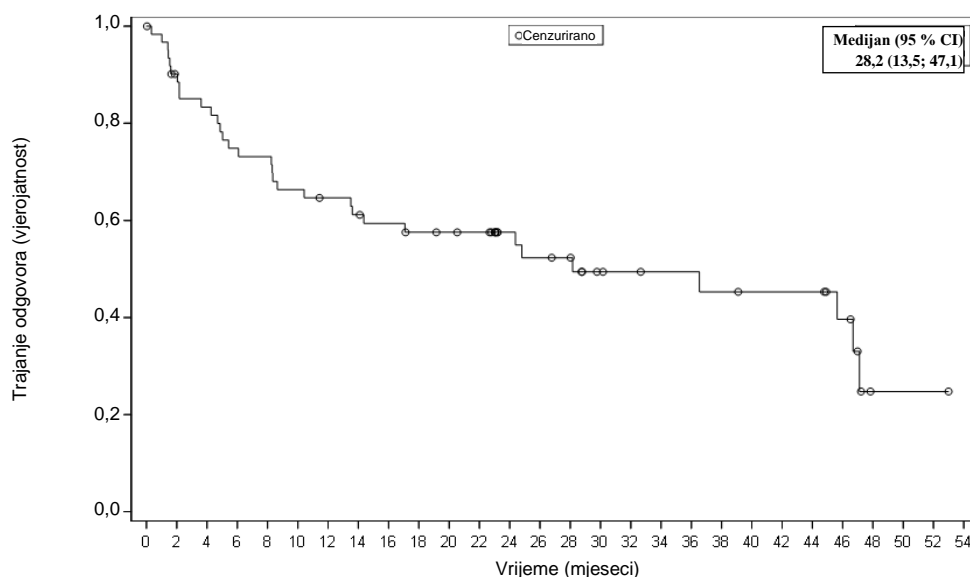
Ažurirane analize djelotvornosti 24-mjesečnog praćenja provedene su na modificiranom skupu populacije planirane za liječenje (engl. *modified intent to treat*, mITT) koji je obuhvaćao 68 bolesnika liječenih lijekom Tecartus. U analizi 24-mjesečnog praćenja stope ORR-a i potpunog odgovora u 68 bolesnika u skupu mITT iznosile su 91 % odnosno 68 %.

Rezultati dobiveni za potpuni skup za analizu (FAS) u primarnoj analizi i analizi 24-mjesečnog praćenja prikazani su u tablici 5.

Tablica 5. Sažeti prikaz rezultata djelotvornosti u ispitivanju ZUMA-2

Kategorija	Svi bolesnici kojima je provedena leukafereza ^a (FAS) (N = 74)	
	Primarna analiza	24-mjesečno praćenje
Stopa objektivnog odgovora (ORR), n (%) [95 % CI]	62 (84 %) [73,4; 91,3]	62 (84 %) [73,4; 91,3]
CR n (%) [95 % CI]	44 (59 %) [47,4; 70,7]	46 (62 %) [50,1; 73,2]
PR n (%) [95 % CI]	18 (24 %) [15,1; 35,7]	16 (22 %) [12,9; 32,7]
Trajanje odgovora (DOR)^b		
Medijan u mjesecima [95 % CI]	ND [10,4; NP]	28,2 (13,5; 47,1)
Raspon ^c u mjesecima	0,0+; 35,0+	0,0+; 53,0+
Stalni odgovori, CR+PR, CR, n (%) ^d	32 (43 %), 30 (41 %)	25 (34 %); 25 (34 %)
Preživljenje bez progresije bolesti		
Medijan, mjeseci [95 % CI]	16,2 [9,9; NP]	24,0 (10,1; 48,2)
Ukupno preživljenje		
Medijan, mjeseci [95 % CI]	ND [24,6; NP]	47,4 (24,6; NP)
6 mjeseci OS (%) [95 % CI]	83,6 [72,9; 90,3]	83,6 [72,9; 90,3]
12 mjeseci OS (%) [95 % CI]	76,6 [65,1; 84,8]	76,7 [65,3; 84,8]
24 mjeseca OS (%) [95 % CI]	66,5 [52,8; 77,1]	63,0 [50,9; 70,3]
30 mjeseci OS (%) [95 % CI]	Nije primjenjivo	56,2 (44,1; 66,7)
36 mjeseci OS (%) [95 % CI]	Nije primjenjivo	53,9 (41,5; 64,8)
54 mjeseca OS (%) [95 % CI]	Nije primjenjivo	38,7 (24,8; 52,4)
Medijan praćenja u mjesecima (min., maks.)	16,8 [7,2; 37,6]	36,6 (27,3; 57,0)
CI, interval pouzdanosti; CR, potpuna remisija; FAS, potpuni skup za analizu; NP, nije procjenjivo; ND, nije dosegnuto; OS, ukupno preživljenje; PR, djelomična remisija a Od 74 uključena bolesnika (tj. podvrgnuta leukaferezi), 69 bolesnika primilo je kemoterapiju za limfocitnu depleciju, a 68 bolesnika primilo je Tecartus. b Među svima s odgovorom. Trajanje odgovora mjerilo se od datuma prvog objektivnog odgovora do datuma napredovanja bolesti ili smrti. c Znak + označava cenzuriranu vrijednost. d Do datuma završetka prikupljanja podataka. U izračunu postotaka ukupni broj bolesnika u skupu za analizu upotrijebljen je kao nazivnik.		

Slika 1 Kaplan Meierova krivulja trajanja odgovora u potpunom skupu za analizu



Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Tecartus u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju limfoma plaštenih stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Relapsni ili refraktorni ALL prekursorskih B-stanica: ZUMA-3

U otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze 2 procjenjivale su se djelotvornost i sigurnost lijeka Tecartus u odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim ALL-om prekursorskih B-stanica. Relapsni ili refraktoran definiran je kao jedno od sljedećeg: primarno refraktoran; prvi relaps nakon remisije koja je trajala ≤ 12 mjeseci; relapsni ili refraktoran nakon druge linije ili više linija terapije; relapsni ili refraktoran nakon transplantacije alogenih matičnih stanica (alo-TMS) (pod uvjetom da je transplantacija provedena ≥ 100 dana prije uključanja u ispitivanje i da nisu uzimani nikakvi imunosupresivni lijekovi ≤ 4 tjedna prije uključivanja). Iz ispitivanja su isključeni bolesnici s aktivnom ili ozbiljnom infekcijom, aktivnom reakcijom presatka protiv primatelja i bilo kakvim poremećajem SŽS-a u povijesti bolesti. Bolesnici s bolešću SŽS-2 bez klinički očitih neuroloških promjena bili su podobni. U ispitivanje faze 2 ZUMA-3 bio je uključen ukupno 71 bolesnik (tj. s provedenom leukaferozom), a 55 bolesnika bilo je liječeno lijekom Tecartus. Šest bolesnika nije primilo Tecartus zbog pogreške u proizvodnji. Osam ostalih bolesnika nije bilo liječeno prvenstveno zbog štetnih događaja nakon leukaferoze. Dva bolesnika kojima je provedena leukaferoza i koja su primila kemoterapiju za limfocitnu depleciju nisu bila liječena lijekom Tecartus; jedan bolesnik imao je bakterijemiju i neutropenijsku vrućicu, a drugi bolesnik nije ispunjavao kriterije uključivanja nakon kemoterapije za limfocitnu depleciju. U potpuni skup za analizu (FAS) bili su uključeni svi bolesnici kojima je provedena leukaferoza, a u analizu modificiranog skupa predviđenog za liječenje (mITT) uključeni su svi bolesnici podvrgnuti leukaferozi i liječeni lijekom Tecartus u fazi 2 ispitivanja. Početne karakteristike bolesnika sažeto su prikazane u tablici 6.

Tablica 6 Sažeti prikaz početnih karakteristika bolesnika u ispitivanju faze 2 ZUMA-3

Kategorija	Svi s leukaferozom (FAS) (N = 71)	Svi liječeni (mITT) (N = 55)
<i>Dob (godine)</i>		
Medijan (min.; maks.)	44 (od 19 do 84)	40 (od 19 do 84)
Muški spol	58 %	60 %
Bijelci	72 %	67 %
Primarna refraktorna bolest	30 %	33 %
Relapsna/refraktorna bolest nakon ≥ 2 linije terapije	76 %	78 %
Prvi relaps ako je od prve remisije prošlo ≤ 12 mjeseci	28 %	29 %
<i>Broj linija prethodne terapije</i>		
Medijan (min.; maks.)	2 (od 1 do 8)	2 (od 1 do 8)
≥ 3	48 %	47 %
<i>Prethodne terapije</i>		
Alo-TMS	39 %	42 %
Blinatumomab	46 %	45 %
Inotuzumab	23 %	22 %
Kromosom Philadelphia (Ph ⁺)	27 %	27 %
Alo-TMS, transplantacija alogenih matičnih stanica; maks., maksimum; min., minimum		

Nakon kemoterapije za limfocitnu depleciju Tecartus je primijenjen kao jedna intravenska infuzija u ciljnoj dozi od 1×10^6 anti-CD19 CAR T-stanica/kg (maksimalna dopuštena doza: 1×10^8 stanica). Režim kemoterapije za limfocitnu depleciju sadržavao je ciklofosamid 900 mg/m² primijenjen intravenski tijekom 60 min 2. dana prije infuzije lijeka Tecartus i fludarabin 25 mg/m² primijenjen intravenski tijekom 30 minuta 4., 3. i 2. dana prije infuzije lijeka Tecartus. Od 55 bolesnika koji su primili Tecartus, 51 bolesnik primio je prijelaznu terapiju između leukaferoze i kemoterapije za limfocitnu depleciju radi kontrole opterećenja bolešću.

Medijan vremena od leukafereze do isporuke lijeka iznosio je 16 dana (raspon: od 11 do 42 dana), a medijan vremena od leukafereze do infuzije lijeka Tecartus iznosio je 29 dana (raspon: od 20 do 60 dana). Medijan doze iznosio je $1,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-stanica/kg. Svi bolesnici primili su infuziju lijeka Tecartus 0. dana i bili su hospitalizirani najmanje do 7. dana.

Mjera primarnog ishoda bila je stopa ukupne potpune remisije (engl. *overall complete remission*, OCR) (potpuna remisija [CR] + potpuna remisija s nepotpunim (engl. *incomplete*, i) hematološkim oporavkom [CRi]) bolesnika liječenih lijekom Tecartus, prema procjeni neovisnog povjerenstva. U 55 bolesnika liječenih lijekom Tecartus (mITT), stopa OCR-a iznosila je 70,9 %, a stopa CR-a 56,4 % (tablica 7), što je bilo značajno više od unaprijed određene kontrolne stope od 40 %. U 39 bolesnika koji su postigli CR ili CRi, medijan vremena do odgovora bio je 1,1 mjesec (raspon: od 0,85 do 2,99 mjeseci).

Svi liječeni bolesnici bili su potencijalno praćeni ≥ 18 mjeseci, pri čemu je medijan vremena praćenja bio 20,5 mjeseci (95 % CI: 0,3; 32,6 mjeseci), dok je za OS medijan vremena praćenja iznosio 24,0 mjeseci (95 % CI: 23,3; 24,6).

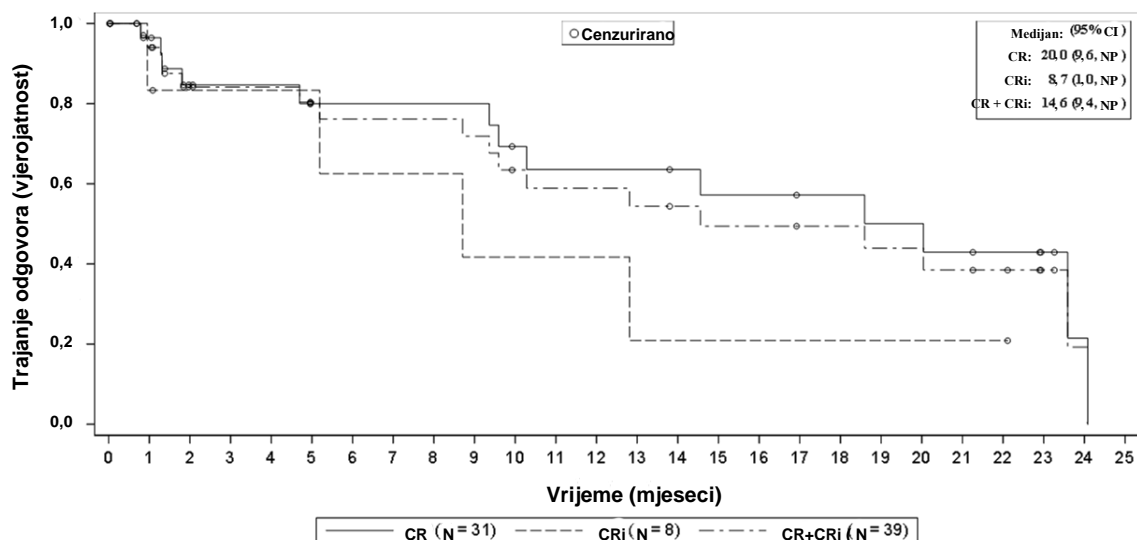
Tablica 7 Sažeti prikaz rezultata djelotvornosti u ispitivanju faze 2 ZUMA-3

	FAS N = 71	mITT^a N = 55
Stopa OCR-a (CR + CRi) n (%) [95 % CI]	39 (54,9) [43; 67]	39 (70,9) [57,0; 82,0]
Stopa CR-a, n (%) [95 % CI]	31 (43,7) [32; 56]	31 (56,4) [42,0; 70,0]
Minimalna rezidualna bolest (MRD), negativna stopa među bolesnicima s OCR-om (CR ili CRi), n (%)	n = 39 38 (97 %)	n = 39 38 (97 %)
Trajanje remisije, medijan u mjesecima [95 % CI] ^b Raspon medijana u mjesecima	14,6 [9,4; NP] ^c (0,03+; 24,08+)	14,6 [9,4; NP] ^c (0,03+; 24,08+)

CI, interval pouzdanosti; CR, potpuna remisija; NP, nije procjenjivo

- Od 71 uključenog bolesnika (i podvrgnutog leukaferezi), 57 bolesnika primilo je kemoterapiju kondicioniranja, a 55 bolesnika primilo je Tecartus.
- Ispitanici su cenzurirani na posljednjoj procjeni na kojoj se bolest mogla procijeniti prije početka nove terapije protiv raka (isključujući nastavljenu primjenu inhibitora tirozin kinaze) ili alo-TMS kako bi se isključio utjecaj koji je mogla imati nova terapija na DOR što bi moglo biti zbunjujući faktor u ocjeni utjecaja terapije KTE-X19. Rezultati analiza u kojima se nije cenzurirao kasniji postupak alo-TMS ili početak nove terapije protiv raka podudarali su se s analizama u kojima su se ti događaji cenzurirali.
- Trajanje remisije definirano je samo za ispitanike koji su postigli OCR, stoga su rezultati analize u skupovima FAS i mITT bili identični.

Slika 2 Kaplan Meierov dijagram trajanja odgovora (DOR) u skupu za analizu mITT^a



- a. DOR je definiran samo za ispitanike koji su postigli OCR, stoga su rezultati analize u skupovima FAS i mITT bili identični.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Tecartus u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije s ALL-om prekursorskih B-stanica i izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Tecartus u liječenju ALL-a u pedijatrijskoj populaciji tjelesne težine manje od 6 kg. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja“.

To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku za populaciju bolesnika s MCL-om i onu s ALL-om.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Stanična kinetika

Limfom plaštenih stanica

Nakon infuzije 2×10^6 anti-CD19 CAR T-stanica/kg lijeka Tecartus u ispitivanju ZUMA-2, anti-CD19 CAR T-stanice pokazale su početnu brzu ekspanziju nakon koje je, tijekom 3 mjeseca, slijedilo smanjenje gotovo do početnih razina. Vršne razine anti-CD19 CAR T-stanica pojavile su se u prvih 7 do 15 dana nakon infuzije lijeka Tecartus.

Među bolesnicima s MCL-om, broj anti-CD19 CAR T-stanica u krvi povezan je s objektivnim odgovorom (potpuna remisija ili djelomična remisija) (tablica 8).

Tablica 8. Sažeti prikaz farmakokinetike breksukaptagen autoleucela u ispitivanju ZUMA-2

Broj anti-CD19 CAR T-stanica	Bolesnici s odgovorom (potpuna ili djelomična remisija) (N = 63)	Bolesnici bez odgovora (N = 5)	P-vrijednost
Vršna vrijednost (stanica/μl) Medijan [min., maks.], n	97,52 [0,24; 2589,47], 62	0,39 [0,16; 22,02], 5	0,0020
AUC₀₋₂₈ (stanica/μl·dan) Medijan [min., maks.], n	1386,28 [od 3,83 do 2,77 × 10 ⁴], 62	5,51 [1,81; 293,86], 5	0,0013

P-vrijednost izračunana je Wilcoxonovim testom

Medijan vršnih vrijednosti anti-CD19 CAR T-stanica bio je 74,08 stanica/μl u bolesnika s MCL-om u dobi ≥ 65 godina (n = 39) i 112,45 stanica/μl u bolesnika s MCL-om u dobi < 65 godina (n = 28). Medijan vrijednosti AUC-a za anti-CD19 CAR T-stanice bio je 876,48 stanica/μl na dan u bolesnika s MCL-om u dobi ≥ 65 godina i 1640,21 stanica/μl na dan u bolesnika s MCL-om u dobi < 65 godina.

Akutna limfoblastična leukemija

Nakon infuzije ciljne doze od 1×10^6 anti-CD19 CAR T-stanica/kg lijeka Tecartus u ispitivanju (faze 2) ZUMA-3, anti-CD19 CAR T-stanice pokazale su početnu brzu ekspanziju nakon koje je, tijekom 3 mjeseca, slijedilo smanjenje gotovo do početnih razina. Medijan vremena do postizanja vršnih razina anti-CD19 CAR T-stanica bio je unutar prvih 15 dana nakon infuzije lijeka Tecartus.

Sažeti prikaz farmakokinetike lijeka Tecartus tijekom vremena, dobiven na temelju središnje procjene ukupnog odgovora, nalazi se u tablici 9.

Tablica 9. Sažeti prikaz farmakokinetike breksukaptagen autoleucela u ispitivanju faze 2 ZUMA-3

Broj anti-CD19 CAR T-stanica	Bolesnici s ukupnom potpunom remisijom (CR/CRi) (N = 39)	Bolesnici s nepotpunom remisijom (N = 16)	P-vrijednost
Vršna vrijednost (stanica/μl) Medijan [min., maks.], n	38,35 [1,31; 1533,4] 36 ^b	0,49 [0,00; 183,50] 14 ^b	0,0001 ^c
AUC₀₋₂₈ (stanica/μl·dan) Medijan [min., maks.], n	424,03 [od 14,12 do 19 390,42] 36 ^b	4,12 [0,00; 642,25] 14 ^b	0,0001 ^c

- Tri od 39 ispitanika koji su postigli CR ili CRi i 2 od 16 ispitanika koji nisu postigli CR/CRi nisu imali podatke za anti-CD19 CAR T-stanice ni na jednoj kontroli poslije infuzije.
- Nepotpuna remisija uključuje sve ispitanike bez CR/CRi u kojih je odgovor klasificiran kao nepotpuna remisija s djelomičnim hematološkim oporavkom, s hipoplastičnom ili aplastičnom koštanom srži bez blasta (N = 4), djelomičnim odgovorom (N = 0), bez odgovora (N = 9) ili ne može ih se procijeniti (N = 3).
- P-vrijednost izračunana je Wilcoxonovim testom.

Medijan vršnih vrijednosti za anti-CD19 CAR T-stanice bio je 34,8 stanica/μl u bolesnika s ALL-om u dobi ≥ 65 godina (n = 8) i 17,4 stanica/μl u bolesnika s ALL-om < 65 godina (n = 47). Medijan vrijednosti AUC-a za anti-CD19 CAR T-stanice bio je 425,0 stanica/μl·dan u bolesnika s ALL-om u dobi ≥ 65 godina i 137,7 stanica/μl·dan u bolesnika s ALL-om u dobi < 65 godina.

U bolesnika s MCL-om i ALL-om spol nije imao značajan utjecaj na AUC₀₋₂₈ dana i C_{max} lijeka Tecartus.

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre i bubrega nisu provedena ispitivanja s lijekom Tecartus.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Tecartus sadrži biološkim inženjeringom dobivene ljudske T-stanice; stoga među *in vitro* testovima, *ex vivo* modelima ili *in vivo* modelima nema primjera koji bi se točno mogli primijeniti na toksikološke karakteristike ljudskog proizvoda. Stoga nisu provedena tradicionalna toksikološka ispitivanja za razvoj lijeka.

Nisu provedena ispitivanja karcinogenosti ili genotoksičnosti.

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se ocijenio učinak ovoga liječenja na plodnost, reprodukciju i razvoj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Cryostor CS10 (sadrži DMSO)
natrijev klorid
ljudski albumin

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

1 godina.

Nakon odmrzavanja Tecartus je stabilan na sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C) do 3 sata. Međutim, primjena infuzije lijeka Tecartus mora započeti u roku od 30 minuta od završetka odmrzavanja, a ukupno trajanje infuzije ne smije prelaziti 30 minuta.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Tecartus se mora čuvati u plinovitoj fazi tekućeg dušika (≤ -150 °C), a kako bi se osiguralo da će se bolesniku primijeniti vijabilne žive autologne stanice, mora ostati zamrznut sve dok bolesnik ne bude spreman za infuziju. Odmrznuti lijek ne smije se ponovno zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika i posebna oprema za uporabu, primjenu ili ugradnju

Vrećica od etilenvinilacetata za kriopohranu sa zatvorenom dodatnom cjevčicom i dva dostupna priključka sadrži približno 68 ml stanične disperzije.

Svaka vrećica za kriopohranu zasebno je pakirana u metalnu kazetu za isporuku.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Zračenje bi moglo dovesti do inaktivacije lijeka.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja lijekom ili primjene lijeka

Unutar ustanove lijek Tecartus treba prenositi u zatvorenim, nelomljivim, nepropusnim spremnicima.

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Pri rukovanju lijekom Tecartus zdravstveni radnici moraju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nositi rukavice i zaštitu za oči) kako bi izbjegli moguće prenošenje zaraznih bolesti.

Priprema prije primjene

- Provjerite odgovara li bolesnikov identitet (ID) identifikacijskim oznakama bolesnika na metalnoj kazeti lijeka Tecartus.
- Infuzijska vrećica lijeka Tecartus ne smije se izvaditi iz metalne kazete ako podaci o bolesniku navedeni na naljepnici ne odgovaraju bolesniku kojemu je infuzijska vrećica namijenjena.
- Infuzijsku vrećicu izvadite iz metalne kazete tek nakon potvrđenog identiteta bolesnika.
- Provjerite da se podaci bolesnika navedeni na naljepnici metalne kazete podudaraju s onima na naljepnici infuzijske vrećice.
- Prije odmrzavanja pregledajte infuzijsku vrećicu kako bi isključili postojanje bilo kakvih oštećenja. Ako na infuzijskoj vrećici opazite nedostatke, slijedite nacionalne smjernice za rukovanje otpadnim materijalom ljudskog podrijetla (i odmah se obratite tvrtki Kite).

Odmrzavanje

- Infuzijsku vrećicu stavite u drugu vrećicu.
- Odmrzavajte Tecartus na temperaturi od približno 37 °C s pomoću vodene kupelji ili metode suhog odmrzavanja sve dok se više ne može uočiti prisutnost leda unutar infuzijske vrećice. Sadržaj infuzijske vrećice pažljivo promiješajte kako bi se raspršile nakupine staničnog materijala. Ako vidljive nakupine staničnog materijala i dalje budu prisutne, nastavite pažljivo miješati sadržaj infuzijske vrećice. Pažljivim ručnim miješanjem male bi se nakupine staničnog materijala trebale raspršiti. Tecartus se prije infuzije ne smije ispirati, centrifugirati i/ili ponovno suspendirati u novom mediju. Odmrzavanje treba trajati približno od 3 do 5 minuta.
- Tecartus je nakon odmrzavanja stabilan na sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C) do 3 sata. Međutim, primjena infuzije lijeka Tecartus mora započeti u roku od 30 minuta od završetka odmrzavanja.

Primjena

- Samo za autolognu jednokratnu primjenu.
- Tocilizumab i oprema za hitne slučajeve moraju biti dostupni prije infuzije i tijekom razdoblja praćenja. U iznimnom slučaju, kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice koja je navedena u Popisu lijekova Europske agencije za lijekove kojima prijeti nestašica, prije infuzije moraju biti dostupne druge odgovarajuće mjere liječenja CRS-a umjesto tocilizumaba.
- Ne smije se upotrijebiti filter za leukocitnu depleciju.
- Za primjenu lijeka Tecartus preporučuje se centralni venski pristup.
- Ponovno provjerite odgovara li bolesnikov identitet (ID) identifikacijskim oznakama bolesnika navedenim na infuzijskoj vrećici lijeka Tecartus.
- Prije infuzije napunite cjevčice 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju (0,154 mmol natrija po ml) kako biste provjerili protok.
- Cjelokupni sadržaj infuzijske vrećice lijeka Tecartus infuzijski primijenite u roku od 30 minuta pomoću gravitacije ili peristaltičke pumpe.
- Tijekom infuzije lagano protresite infuzijsku vrećicu kako bi se spriječilo nakupljanje stanica.
- Nakon što se cjelokupni sadržaj infuzijske vrećice primijeni infuzijom, isperite cjevčice 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju (0,154 mmol natrija po ml) pri istoj brzini infuzije kako bi se osiguralo da je primijenjena cijela količina.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti pri zbrinjavanju lijeka

S neiskorištenim lijekom i svim materijalima koji su bili u doticaju s lijekom Tecartus (kruti i tekući otpad) mora se rukovati i zbrinuti ih kao potencijalno infektivni otpad u skladu s nacionalnim smjernicama za rukovanje otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

Nehotično izlaganje

U slučaju nehotičnog izlaganja lijeku Tecartus treba se pridržavati nacionalnih smjernica za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla. Radne površine i materijali koji su možda bili u doticaju s lijekom Tecartus moraju se dekontaminirati odgovarajućim dezinfekcijskim sredstvom.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1492/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. prosinca 2020.
Datum posljednje obnove odobrenja: 7. prosinca 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

Kite Pharma, Inc.
2355 Utah Avenue
El Segundo
Kalifornija
CA 90245
Sjedinjene Američke Države

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Ključni elementi:

Dostupnost tocilizumaba i kvalificiranost bolničke ustanove

Nositelj odobrenja će osigurati da su bolnice i s njima povezani centri koji primjenjuju lijek Tecartus kvalificirani u skladu s dogovorenim programom kontrolirane distribucije na način da:

- osiguraju da je u bolničkoj ustanovi prije infuzije lijeka Tecartus za svakog bolesnika odmah dostupna jedna doza tocilizumaba. Zdravstvena ustanova treba imati pristup dodatnoj dozi tocilizumaba unutar 8 sati od svake prethodne doze. U iznimnom slučaju, kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice koja je navedena u Popisu lijekova Europske agencije za lijekove kojima prijeti nestašica, potrebno je osigurati da su u zdravstvenoj ustanovi dostupne druge odgovarajuće mjere liječenja CRS-a umjesto tocilizumaba.
- osiguraju da su zdravstveni radnici uključeni u liječenje bolesnika završili edukacijski program.
- u okviru kvalifikacijske obuke bolničke ustanove osiguraju da zdravstveni radnici znaju da se u slučaju razvoja sekundarnog maligniteta moraju obratiti nositelju odobrenja radi dobivanja preporuka o prikupljanju uzoraka tumora i testiranju.

Edukacijski program – Prije stavljanja lijeka Tecartus u promet u svakoj državi članici nositelj odobrenja mora dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskih materijala s nacionalnim nadležnim tijelom.

Edukacijski program za zdravstvene radnike

Nositelj odobrenja mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je Tecartus stavljen u promet svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati, izdavati i primjenjivati Tecartus dobiju dokument sa smjernicama kako bi se:

- pružile informacije o dugoročnom ispitivanju radi praćenja sigurnosti primjene i djelotvornosti i o važnosti sudjelovanja u tom ispitivanju
- olakšalo prepoznavanje sindroma otpuštanja citokina i ozbiljnih neuroloških nuspojava, uključujući ICANS
- olakšalo liječenje sindroma otpuštanja citokina i ozbiljnih neuroloških nuspojava, uključujući ICANS
- osiguralo odgovarajuće praćenje sindroma otpuštanja citokina i ozbiljnih neuroloških nuspojava, uključujući ICANS
- olakšalo davanje svih važnih informacija bolesnicima
- osiguralo odgovarajuće i primjereno izvješćivanje o nuspojavama
- osiguralo da je u bolničkoj ustanovi za svakog bolesnika dostupna najmanje 1 doza tocilizumaba prije liječenja. Specijalizirana zdravstvena ustanova mora imati pristup dodatnim dozama tocilizumaba unutar 8 sati; u iznimnom slučaju, kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice koja je navedena u Popisu lijekova Europske agencije za lijekove kojima prijeti nestašica, potrebno je osigurati da su u zdravstvenoj ustanovi dostupne druge odgovarajuće mjere liječenja CRS-a.

Edukacijski program za bolesnike

Program treba bolesnike informirati i objasniti im:

- rizike za pojavu sindroma otpuštanja citokina i ozbiljnih neuroloških nuspojava povezanih s lijekom Tecartus
- potrebu da o simptomima odmah obavijeste svoga liječnika
- potrebu da ostanu u blizini ustanove u kojoj su primili Tecartus još najmanje 4 tjedna nakon infuzije lijeka Tecartus
- potrebu da sa sobom uvijek nose karticu s upozorenjima za bolesnika.

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Radi daljnje karakterizacije dugoročne djelotvornosti i sigurnosti lijeka Tecartus u odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim (r/r) limfomom plaštenih stanica (MCL) i odraslih bolesnika s r/r akutnom limfoblastičnom leukemijom (ALL), nositelj odobrenja provest će i dostaviti rezultate prospektivnog ispitivanja na temelju podataka iz registra, u skladu s dogovorenim planom ispitivanja.	MCL: 31. ožujka 2043. ALL: 31. prosinca 2042.

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se potvrdila dugoročna djelotvornost i sigurnost lijeka Tecartus u odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim limfomom plaštenih stanica te omjer koristi i rizika u bolesnika, starijih i teško bolesnih bolesnika, nositelj odobrenja dostavit će rezultate prospektivnog ispitivanja u kojem će se djelotvornost i sigurnost ispitivati na temelju podataka iz onoga istog registra koji će se upotrijebiti za karakterizaciju dugoročne djelotvornosti i sigurnosti lijeka Tecartus prema dogovorenom planu ispitivanja.	30. travnja 2027.
Kako bi se potvrdila dugoročna djelotvornost i sigurnost lijeka Tecartus u odraslih bolesnika s r/r ALL-om, nositelj odobrenja dostavit će rezultate praćenja za kliničko ispitivanje ZUMA-3 (1. i 2. dio).	31. ožujka 2025.
Kako bi se potvrdila dugoročna djelotvornost i sigurnost lijeka Tecartus u odraslih bolesnika s r/r ALL-om, nositelj odobrenja provest će i dostaviti rezultate prospektivnog, opservacijskog ispitivanja temeljenog na podacima iz registra, prema dogovorenom planu ispitivanja.	31. prosinca 2027.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

METALNA KAZETA

1. NAZIV LIJEKA

Tecartus 0,4 – 2×10^8 stanica disperzija za infuziju
breksukaptagen autoleucel (CAR+ vijabilne T-stanice)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Autologne ljudske T-stanice transducirane retrovirusnim vektorom koji kodira anti-CD19 kimerični antigenski receptor (CAR).
Ovaj lijek sadrži stanice ljudskog podrijetla.

Sadrži: od 0,4 do 2×10^8 CAR+ vijabilne T-stanice.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: Cryostor CS10 (sadrži DMSO), ljudski albumin, natrijev klorid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za infuziju

Jedna sterilna infuzijska vrećica.

Sadržaj: približno 68 ml stanične disperzije.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nemojte izlagati zračenju.

Tijekom odmrzavanja pažljivo promiješajte sadržaj vrećice.

NEMOJTE koristiti filter za leukocitnu depleciju.

STANITE i potvrdite identitet bolesnika prije infuzije.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za intravensku primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Samo za autolognu primjenu.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati zamrznuto u plinovitoj fazi tekućeg dušika ≤ -150 °C.
Nemojte ponovno zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti u skladu s nacionalnim smjericama o rukovanju otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1492/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Seriya:
Kite ID bolesnika:
Dodatni ID bolesnika:
Ime i prezime bolesnika:
Datum rođenja bolesnika:
SEC:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
VREĆICA ZA INFUZIJU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Tecartus 0,4 – 2×10^8 stanica disperzija za infuziju
breksukaptagen autoleucel (CAR+ vijabilne T-stanice)
Samo za intravensku primjenu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Seriya:
Kite ID bolesnika:
Dodatni ID bolesnika:
Ime i prezime bolesnika:
Datum rođenja bolesnika:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Sadržaj: približno 68 ml stanične disperzije.

6. DRUGO

Samo za autolognu primjenu.
Provjerite ID bolesnika.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Tecartus 0,4 – 2×10^8 stanica disperzija za infuziju breksukaptagen autoleucel (CAR+ vijabilne T-stanice)

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Od svoga liječnika dobit ćete Karticu s upozorenjima za bolesnika. Pažljivo je pročitajte i slijedite navedene upute.
- Karticu s upozorenjima za bolesnika uvijek pokažite liječniku ili medicinskoj sestri pri svakom posjetu liječniku ili odlasku u bolnicu.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Tecartus i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Tecartus
3. Kako se primjenjuje Tecartus
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Tecartus
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tecartus i za što se koristi

Tecartus je genska terapija za liječenje limfoma plaštenih stanica i akutne limfoblastične leukemije B-stanica u odraslih. Primjenjuje se ako su Vam drugi lijekovi prestali djelovati (relapsna ili refraktorna bolest). Ovaj lijek izrađen je baš za Vas iz Vaših vlastitih leukocita koji su modificirani i naziva se breksukaptagen autoleucel.

Limfom plaštenih stanica i akutna limfoblastična leukemija B-stanica vrste su raka dijela imunskog sustava (prirodna obrana tijela). Utječu na vrstu bijelih krvnih stanica koje se nazivaju B-limfociti. Pri limfomu plaštenih stanica i akutnoj limfoblastičnoj leukemiji B-stanica B-limfociti nekontrolirano rastu i nakupljaju se u limfnom tkivu, koštanoj srži ili krvi.

Kako Tecartus djeluje

Leukociti su izdvojeni iz Vaše krvi i genetički modificirani tako da mogu ciljati na stanice raka u tijelu. Infuzijom lijeka Tecartus, ti će modificirani leukociti dospjeti u Vašu krv i ubiti stanice raka.

2. Što morate znati prije nego primite Tecartus

Ne smijete primiti Tecartus

- ako ste alergični na neki sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Mislite li da biste mogli biti alergični, obratite se svom liječniku za savjet.
- ako ne možete primiti lijek za smanjenje broja leukocita u krvi (*kemoterapija za limfocitnu depleciju*) (pogledajte također dio 3. „Kako se primjenjuje Tecartus“).

Upozorenja i mjere opreza

Lijek Tecartus izrađen je od Vaših vlastitih leukocita i smije se dati samo Vama (*autologna primjena*).

Pretrage i provjere

Prije nego što primite Tecartus liječnik će Vam:

- provjeriti pluća, srce, bubrege i krvni tlak
- provjeriti imate li znakove infekcije ili upale i odlučiti treba li Vas liječiti prije nego što primite Tecartus
- provjeriti da Vam se rak ne pogoršava
- provjeriti imate li znakove reakcije presatka protiv primatelja koja se može pojaviti nakon transplantacije. To se događa kada Vam transplantirane stanice napadnu tijelo, uzrokujući simptome kao što su osip, mučnina, povraćanje, proljev i krvave stolice.
- provjeriti koncentraciju mokraćne kiseline i broj stanica raka u krvi. To će pokazati postoji li vjerojatnost da razvijete stanje koje se naziva *sindrom raspadanja (lize) tumora*. Možda ćete dobiti lijekove koji sprječavaju pojavu toga stanja.
- provjeriti imate li infekciju virusom hepatitisa B, hepatitisa C ili HIV-a
- provjeriti jeste li primili cjepivo u posljednjih 6 tjedana ili planirate li primiti cjepivo u sljedećih nekoliko mjeseci
- provjeriti jeste li prije primali terapiju koja se veže na protein pod nazivom CD19.

U nekim slučajevima možda neće biti moguće nastaviti planirano liječenje lijekom Tecartus. Ako Vam infuziju lijeka Tecartus odgode na vrijeme dulje od 2 tjedna otkako ste primili kemoterapiju za limfocitnu depleciju, možda ćete morati primiti dodatnu kemoterapiju (pogledajte također dio 3. „Kako se primjenjuje Tecartus“).

Nakon što primite Tecartus

Odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri ili potražite hitnu medicinsku pomoć ako imate bilo što od sljedećeg:

- zimicu, izraziti umor, slabost, omaglicu, glavobolju, kašalj, nedostatak zraka, brze ili nepravilne otkucaje srca, tešku mučninu, povraćanje ili proljev što mogu biti simptomi stanja pod nazivom „sindrom otpuštanja citokina“. Temperaturu trebate mjeriti dvaput dnevno još 3 do 4 tjedna nakon liječenja lijekom Tecartus. Ako Vam je temperatura povišena, odmah se obratite liječniku.
- napadaje, drhtanje ili poteškoće pri govoru ili nerazgovijetan govor, gubitak svijesti ili smanjenu razinu svijesti, smetenost i dezorijentaciju, gubitak ravnoteže ili koordinacije
- vrućicu (npr. temperatura viša od 38 °C), što može biti simptom infekcije
- izraziti umor, slabost i nedostatak zraka, što mogu biti simptomi manjka eritrocita
- krvarenje ili lakše stvaranje modrica, što mogu biti simptomi niske razine krvnih stanica pod nazivom trombociti.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

Liječnik će Vam redovito provjeravati krvnu sliku jer može doći do smanjenja broja krvnih stanica i drugih sastojaka krvi.

Možda će Vas zamoliti da se upišete u registar bolesti na najmanje 15 godina kako bi se više saznalo o dugoročnim učincima lijeka Tecartus.

Nemojte darivati krv, organe, tkiva ili stanice za transplantaciju.

Djeca, adolescenti i mlade odrasle osobe

Tecartus se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina ili u mladim odraslih osoba mlađih od 26 godina.

Drugi lijekovi i Tecartus

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Prije nego što primite Tecartus, kađite liječniku ili medicinskoj sestri uzimate li bilo kakve lijekove koji slabe imunosni sustav kao što su kortikosteroidi, jer ti lijekovi mogu ometati učinak lijeka Tecartus.

Posebice ne smijete primiti određena cjepiva koja se nazivaju živa cjepiva:

- unutar 6 tjedana prije nego što ćete primiti kratku kemoterapiju za limfocitnu depleciju kojom će se Vaše tijelo pripremiti za stanice u lijeku Tecartus
- tijekom liječenja Tecartusom
- nakon liječenja dok se imunosni sustav oporavlja.

Obratite se liječniku ako trebate primiti bilo koje cjepivo.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego što primite ovaj lijek. To je zbog toga što učinci lijeka Tecartus u trudnica ili dojilja nisu poznati i mogli bi naštetiti Vašem nerođenom djetetu ili dojenčetu.

- Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni nakon liječenja lijekom Tecartus, odmah se obratite svom liječniku.
- Prije početka liječenja obavite test na trudnoću. Tecartus možete primiti samo ako se testom pokađe da niste trudni.

Ako ste već primili Tecartus, posavjetujte se o trudnoći s liječnikom.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tijekom 8 tjedana nakon primjene Tecartus može prouzročiti teškoće kao što su izmijenjena ili smanjena svijest, smetenost i napadaji.

Nakon terapije lijekom Tecartus nemojte voziti, upravljati strojevima ili sudjelovati u aktivnostima koje zahtijevaju pozornost najmanje 8 tjedana ili dok Vam liječnik ne kađe da ste se potpuno oporavili.

Tecartus sadrži natrij, dimetilsulfoksid (DMSO) i gentamicin

Ovaj lijek sadrži 300 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj infuzijskoj vrećici. To odgovara 15 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu. Sadrži i DMSO i gentamicin koji mogu prouzročiti teške reakcije preosjetljivosti.

3. Kako se primjenjuje Tecartus

Tecartus će Vam uvijek davati zdravstveni radnik.

- Budući da je Tecartus izrađen od Vaših leukocita, od Vas će se prikupiti krvne stanice za pripremu lijeka. Liječnik će Vam izvaditi malo krvi s pomoću katetera umetnutog u venu (taj se postupak naziva *leukafereza*). Iz krvi će Vam izdvojiti nešto leukocita, a ostatak krvi vraća se u venu. Ovaj postupak može trajati od 3 do 6 sati i možda će se trebati ponoviti.

- Vaše će se leukocite poslati u centar za proizvodnju gdje će izraditi Tecartus za Vas. Obično je za proizvodnju Tecartusa potrebno od 2 do 3 tjedna, ali to vrijeme može varirati.

Lijekovi koje ćete primiti prije liječenja lijekom Tecartus

Nekoliko dana prije primjene lijeka Tecartus, primiti ćete kemoterapiju za limfocitnu depleciju koja će omogućiti da se modificirani leukociti u lijeku Tecartus umnažaju u Vašem tijelu kada primite lijek.

Otprilike 30 do 60 minuta prije primjene lijeka Tecartus možda ćete primiti druge lijekove. Time se sprječavaju reakcije na infuziju i vrućica. Ti drugi lijekovi mogu uključivati:

- paracetamol
- antihistaminik kao što je difenhidramin.

Kako će Vam primijeniti Tecartus

Tecartus će Vam uvijek davati liječnik u specijaliziranoj zdravstvenoj ustanovi.

- Tecartus se daje u jednoj dozi.
- Liječnik ili medicinska sestra dat će Vam jednu infuziju lijeka Tecartus kroz cjevčicu umetnutu u venu (*intravenska infuzija*), što će trajati približno 30 minuta.
- Tecartus je genetički modificirana verzija Vaših leukocita. Stoga će zdravstveni radnik koji provodi terapiju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nositi rukavice i naočale) kako bi se izbjegao mogući prijenos zaraznih bolesti, i pridržavat će se nacionalnih smjernica u pogledu rukovanja otpadnim materijalom ljudskog podrijetla radi čišćenja ili zbrinjavanja materijala koji je bio u kontaktu s lijekom.

Nakon što ste primili Tecartus

- Nakon primanja lijeka Tecartus morate ostati u blizini bolnice, kako ste se dogovorili sa svojim liječnikom, još najmanje 4 tjedna. Liječnik će Vam preporučiti da svakodnevno dolazite u bolnicu najmanje 7 dana ili da ostanete u bolnici prvih 7 dana nakon terapije lijekom Tecartus. To je zbog toga da može provjeravati je li Vam liječenje djelotvorno i pomoći Vam ako imate nuspojave.

Ako propustite dogovoreni pregled, nazovite što prije liječnika ili bolničku ustanovu u kojoj se liječite kako biste zakazali novi pregled.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nemojte sami pokušavati liječiti nuspojave.

Tecartus može prouzročiti nuspojave koje mogu biti ozbiljne ili opasne po život. Ako Vam se nakon infuzije lijeka Tecartus pojavi bilo koja od nuspojava navedenih u nastavku, **hitno potražite medicinsku pomoć**.

Vrlo često: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba

- vrućica, zimica, sniženi krvni tlak koji može uzrokovati simptome kao što su omaglica, ošamućenost, tekućina u plućima, što može biti ozbiljno i smrtonosno (sve su simptomi stanja koje se naziva *sindrom otpuštanja citokina*)
- gubitak svijesti ili smanjena razina svijesti, smetenost ili gubitak pamćenja zbog poremećene funkcije mozga, teškoće pri govoru ili nerazgovijetan govor, nevoljno tresenje dijelova tijela (*tremor*), napadaji, iznenadna smetenost i uznemirenost, dezorijentiranost, halucinacije ili razdražljivost (*delirij*)
- vrućica, zimica koje mogu biti znakovi infekcije.

Druge moguće nuspojave

Druge nuspojave navedene su u nastavku. Ako ove nuspojave postanu teške ili ozbiljne, odmah se obratite liječniku.

Vrlo često: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba

- vrlo mali broj leukocita, što može povećati rizik od infekcije
- mali broj stanica koje pomažu u zgrušavanju krvi (*trombocitopenija*): simptomi mogu uključivati prekomjerno ili produljeno krvarenje ili stvaranje modrica
- visok krvni tlak
- smanjen broj crvenih krvnih stanica (krvne stanice koje prenose kisik): simptomi mogu uključivati osjećaj izrazitog umora s gubitkom energije
- izraziti umor
- brzi ili spori otkucaji srca
- smanjena količina kisika koji dopijeva u tjelesna tkiva: simptomi mogu uključivati promjenu boje kože, smetenost, brzo disanje
- nedostatak zraka, kašalj
- prekomjerno krvarenje
- mučnina, zatvor, proljev, bol u trbuhu, povraćanje
- bol u mišićima, bol u zglobovima, bol u kostima, bol u udovima
- nedostatak energije ili snage, mišićna slabost, otežano kretanje, grčevi u mišićima
- glavobolja
- problemi s bubrežima koji uzrokuju zadržavanje tekućine u tijelu, nakupljanje tekućine u tkivima (*edem*) što može dovesti do dobivanja na težini i teškoća pri disanju
- visoke razine mokraćne kiseline i šećera (*glukoze*) u rezultatima krvnih pretraga
- smanjene razine natrija, magnezija, fosfata, kalija ili kalcija u rezultatima krvnih pretraga
- smanjen apetit, ranice u ustima
- teškoće sa spavanjem, anksioznost
- oticanje udova, tekućina oko pluća (*pleuralni izljev*)
- kožni osip ili problemi s kožom
- niske razine imunoglobulina u rezultatima krvnih pretraga, što može dovesti do infekcija
- povišene razine jetrenih enzima u rezultatima krvnih pretraga
- bol živca.

Često: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba

- snižene razine albumina u rezultatima krvnih pretraga
- visoke razine bilirubina u rezultatima krvnih pretraga
- nepravilni otkucaji srca (*aritmija*)
- gubitak kontrole nad tjelesnim pokretima
- suha usta, dehidracija, otežano gutanje
- smanjeno izlučivanje mokraće (zbog prethodno opisanih problema s bubrežima)
- nedostatak zraka (*zatajenje disanja*)
- otežano disanje zbog kojega ne možete odjednom izgovoriti cijelu rečenicu, kašalj zbog tekućine u plućima
- porast tlaka unutar lubanje
- krvni ugrušci: simptomi mogu uključivati bol u prsnom košu ili gornjem dijelu leđa, otežano disanje, iskašljavanje krvi ili bolni grčevi, oticanje u jednoj nozi, topla koža tamnije boje oko bolnog područja
- promijenjena sposobnost krvi da stvara ugruške (*koagulopatija*): simptomi mogu uključivati prekomjerno ili produljeno krvarenje ili modrice
- promjene vida zbog kojih je teško vidjeti stvari (*oštećenje vida*)
- reakcije povezane s infuzijom: simptomi uključuju omaglicu ili nesvjesticu, navale crvenila, osip, svrbež, vrućicu, nedostatak zraka ili povraćanje, bol u trbuhu i proljev
- preosjetljivost: simptomi kao što su osip, koprivnjača, svrbež, oticanje i anafilaksija.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Tecartus

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima:

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici na spremniku i infuzijskoj vrećici iza oznake „EXP“.

Do odmrzavanja za upotrebu, čuvati zamrznuto u plinovitoj fazi tekućeg dušika ≤ -150 °C. Nemojte ponovno zamrzavati.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tecartus sadrži

Djelatna tvar je breksukaptagen autoleucel ($0,4 - 2 \times 10^8$ stanica disperzija za infuziju). Jedna infuzijska vrećica specifična za bolesnika s limfomom plaštenih stanica sadrži disperziju anti-CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica u približno 68 ml za ciljnu dozu od 2×10^6 anti-CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica/kg, a za bolesnika s akutnom limfoblastičnom leukemijom B-stanica sadrži ciljnu dozu od 1×10^6 anti-CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica/kg.

Drugi sastojci (pomoćne tvari) su: Cryostor CS10 (sadrži DMSO), natrijev klorid, ljudski albumin. Pogledajte dio 2. „Tecartus sadrži natrij, dimetilsulfoksid (DMSO) i ostatke gentamicina“.

Ovaj lijek sadrži genetički modificirane ljudske krvne stanice.

Kako Tecartus izgleda i sadržaj pakiranja

Tecartus je bistra do neprozirna, bijela do crvena disperzija za infuziju koja se isporučuje u infuzijskoj vrećici pojedinačno pakiranoj u metalnoj kazeti. Jedna infuzijska vrećica sadrži približno 68 ml stanične disperzije.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Za ovaj lijek izdano je „uvjetno odobrenje”.

To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na mrežnom mjestu Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge mrežna mjesta o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Važno je da pročitate cijeli opis ovoga postupka prije nego što primijenite Tecartus.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja lijekom ili primjene lijeka

Unutar ustanove lijek Tecartus treba prenositi u zatvorenim, nelomljivim, nepropusnim spremnicima.

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Pri rukovanju lijekom Tecartus zdravstveni radnici moraju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nositi rukavice i zaštitu za oči) kako bi izbjegli moguće prenošenje zaraznih bolesti.

Radne površine i materijali koji su možda bili u doticaju s lijekom Tecartus moraju se dekontaminirati u skladu s nacionalnim smjernicama za rukovanje otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

Priprema prije primjene

- Provjerite odgovara li bolesnikov identitet (ID) identifikacijskim oznakama bolesnika na metalnoj kazeti lijeka Tecartus.
- Infuzijska vrećica lijeka Tecartus ne smije se izvaditi iz metalne kazete ako podaci o bolesniku navedeni na naljepnici ne odgovaraju bolesniku kojemu je infuzijska vrećica namijenjena.
- Infuzijsku vrećicu izvadite iz metalne kazete tek nakon potvrđenog identiteta bolesnika.
- Provjerite da se podaci bolesnika navedeni na naljepnici metalne kazete podudaraju s onima na naljepnici infuzijske vrećice.
- Prije odmrzavanja pregledajte infuzijsku vrećicu kako biste isključili postojanje bilo kakvih oštećenja. Ako na infuzijskoj vrećici opazite nedostatke, slijedite nacionalne smjernice za rukovanje otpadnim materijalom ljudskog podrijetla (ili se odmah obratite tvrtki Kite).

Odmrzavanje

- Infuzijsku vrećicu stavite u drugu vrećicu.
- Odmrzavajte Tecartus na temperaturi od približno 37 °C s pomoću vodene kupelji ili metode suhog odmrzavanja sve dok se više ne može uočiti prisutnost leda unutar infuzijske vrećice.

Sadržaj infuzijske vrećice pažljivo promiješajte kako bi se raspršile nakupine staničnog materijala. Ako vidljive nakupine staničnog materijala i dalje budu prisutne, nastavite pažljivo miješati sadržaj infuzijske vrećice. Pažljivim ručnim miješanjem male bi se nakupine staničnog materijala trebale raspršiti. Tecartus se prije infuzije ne smije ispirati, centrifugirati i/ili ponovno suspendirati u novom mediju. Odmrzavanje treba trajati približno od 3 do 5 minuta.

- Tecartus je nakon odmrzavanja stabilan na sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C) do 3 sata. Međutim, primjena infuzije mora započeti u roku od 30 minuta od završetka odmrzavanja.

NEMOJTE upotrijebiti filter za leukocitnu depleciju.

Primjena

- Tecartus mora(ju) primjenjivati liječnik(ci) s iskustvom u liječenju hematoloških maligniteta i osposobljen(i) za primjenu i upravljanje terapijom bolesnika koji primaju Tecartus u specijaliziranoj zdravstvenoj ustanovi.
- Pobrinite se da je prije infuzije i tijekom razdoblja oporavka dostupna najmanje 1 doza tocilizumaba po bolesniku, kao i oprema za hitne slučajeve. Bolnice i njihovi povezani centri trebaju imati pristup dodatnoj dozi tocilizumaba unutar 8 sati od svake prethodne doze. U iznimnom slučaju, kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice koja je navedena u Popisu lijekova Europske agencije za lijekove kojima prijeti nestašica, potrebno je osigurati da su u zdravstvenoj ustanovi dostupne druge odgovarajuće mjere liječenja CRS-a umjesto tocilizumaba.
- Bolesnikov identitet mora odgovarati identifikacijskim oznakama bolesnika na infuzijskoj vrećici.
- Tecartus je samo za autolognu primjenu.
- Tecartus se mora primijeniti intravenskom infuzijom u roku od 30 minuta, upotrebom cjevčica za intravensku infuziju koje ne sadrže lateks i bez filtra za leukocitnu depleciju, s pomoću gravitacije ili peristaltičke pumpe.
- Tijekom infuzije lagano protresite infuzijsku vrećicu kako bi se spriječilo nakupljanje stanica. Primijenite cjelokupni sadržaj infuzijske vrećice.
- Prije infuzije napunite cjevčice sterilnom 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekcije (0,154 mmol natrija po ml) kako biste provjerili protok, i isperite ih takvom otopinom nakon infuzije. Nakon što se infuzijom primijeni cjelokupni volumen lijeka Tecartus, infuzijsku vrećicu mora se isprati s 10 do 30 ml 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida (9 mg/ml) za injekcije kojom će se ispuniti cjevčice kako bi se osiguralo da je bolesniku infuzijom primijenjeno što više stanica.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti pri zbrinjavanju lijeka

S neiskorištenim lijekom i otpadnim materijalom koji je bio u doticaju s lijekom Tecartus (kruti i tekući otpad) mora se rukovati i zbrinuti ih kao potencijalno infektivni otpad u skladu s nacionalnim smjernicama za rukovanje otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

Nehotično izlaganje

U slučaju nehotičnog izlaganja treba se pridržavati se nacionalnih smjernica za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla, koje mogu uključivati ispiranje kontaminirane kože, uklanjanje kontaminirane odjeće. Radne površine i materijali koji su možda bili u doticaju s lijekom Tecartus moraju se dekontaminirati odgovarajućim dezinfekcijskim sredstvom.