

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tecartus 0,4 – 2×10^8 клетки инфузионна дисперсия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Общо описание

Tecartus (брексукабтаген автолевцел) е генетично модифициран автоложен продукт на основата на клетки, съдържащ Т-клетки, трансдуцирани *ex vivo*, чрез използване на ретровирусен вектор, експресиращ анти-CD19 химерен антигенен рецептор (CAR), включващ миши анти-CD19 едноверижен променлив фрагмент (scFv), свързан към CD28 костимулиращ домейн и CD3-зета сигнален домейн.

2.2 Качествен и количествен състав

Мантелноклетъчен лимфом

Всеки инфузионен сак Tecartus за конкретен пациент съдържа брексукабтаген автолевцел при определена концентрация на автоложни Т-клетки, генетично модифицирани да експресират анти-CD19 химерен антигенен рецептор (CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки), като концентрацията зависи от партидата. Лекарственият продукт е опакован в един инфузионен сак, съдържащ общо клетъчна инфузионна дисперсия за таргетна доза 2×10^6 анти-CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки/kg телесно тегло (диапазон: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ клетки/kg), с максимум 2×10^8 анти-CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки, суспендирани в разтвор криостор CS10.

Всеки инфузионен сак съдържа приблизително 68 ml инфузионна дисперсия.

Остра лимфобластна левкемия

Всеки инфузионен сак Tecartus за конкретен пациент съдържа брексукабтаген автолевцел при определена концентрация на автоложни Т-клетки, генетично модифицирани да експресират анти-CD19 химерен антигенен рецептор (CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки), като концентрацията зависи от партидата. Лекарственият продукт е опакован в един инфузионен сак, съдържащ общо клетъчна инфузионна дисперсия за таргетна доза 1×10^6 анти-CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки/kg телесно тегло, с максимум 1×10^8 анти-CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки, суспендирани в разтвор криостор CS10.

Всеки инфузионен сак съдържа приблизително 68 ml инфузионна дисперсия.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 300 mg натрий.
Всяка доза съдържа 0,05 ml диметилсулфоксид (ДМСО) на ml Tecartus.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионна дисперсия

Бистра до непрозрачна, бяла до червена дисперсия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Мантелноклетъчен лимфом

Tecartus е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен мантелноклетъчен лимфом (mantle cell lymphoma, MCL) след две или повече линии на системна терапия, включително с инхибитор на тирозин киназа на Bruton (Bruton's tyrosine kinase, BTK).

Остра лимфобластна левкемия

Tecartus е показан за лечение на възрастни пациенти на възраст 26 и повече години с рецидивираща или рефрактерна В-клетъчна прекурсорна остра лимфобластна левкемия (acute lymphoblastic leukaemia, ALL).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Tecartus трябва да се прилага в сертифициран медицински център от лекар с опит в лечението на хематологични злокачествени заболявания и обучен в прилагането на лекарствения продукт и грижите за пациенти, лекувани с Tecartus. Преди инфузия трябва да е на разположение поне 1 доза тоцилизумаб в случай на синдром на освобождаване на цитокини (cytokine release syndrome, CRS) и оборудване за спешна помощ. Сертифицираният медицински център трябва да има достъп до допълнителна доза тоцилизумаб в рамките на 8 часа от всяка предходна доза. В изключителен случай, когато тоцилизумаб не е наличен поради недостиг на пазара, вписан в списъка за недостиг на лекарствени продукти на Европейската агенция по лекарствата, преди инфузията, трябва да бъдат налични подходящи алтернативни мерки вместо тоцилизумаб за лечение на CRS.

Дозировка

Tecartus е предназначен само за автоложна употреба (вж. точка 4.4).

Мантелноклетъчен лимфом

Лечението се състои от единична доза Tecartus за инфузия, която съдържа инфузионна дисперсия на CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки в една опаковка. Таргетната доза е 2×10^6 CAR-положителни жизнеспособни Т клетки на kg телесно тегло (диапазон: 1×10^6 – 2×10^6 клетки/kg) с максимум 2×10^8 CAR-положителни жизнеспособни Т клетки за пациенти с тегло 100 kg и повече.

Препоръчва се Tecartus да се приложи като инфузия 3 до 14 дни след завършване на химиотерапия за лимфоцитно изчерпване при пациенти с MCL. Наличността на лечението трябва да бъде потвърдена преди започване на схемата на лечение за лимфоцитно изчерпване.

Предварително лечение (химиотерапия за лимфоцитно изчерпване) при пациенти с MCL

- Трябва да се приложи схема на химиотерапия за лимфоцитно изчерпване, състояща се от циклофосамид 500 mg/m^2 и флударабин 30 mg/m^2 преди инфузията Tecartus. Препоръчителните дни са на 5^{-тия}, 4^{-тия} и 3^{-тия} ден преди инфузията на Tecartus.

Остра лимфобластна левкемия

Лечението се състои от единична доза за инфузия, съдържаща инфузионна дисперсия на CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки в една опаковка. Таргетната доза е 1×10^6 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки на kg телесно тегло, с максимум 1×10^8 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки при пациенти с тегло 100 kg и повече.

Препоръчва се Tecartus да се приложи като инфузия след 2 до 14 дни след завършване на химиотерапията за лимфоцитно изчерпване при пациенти с ALL. Наличността на лечението трябва да бъде потвърдена преди започване на схемата на лечение за лимфоцитно изчерпване.

Предварително лечение (химиотерапия за лимфоцитно изчерпване) при пациенти с ALL

Трябва да се приложи схема на химиотерапия за лимфоцитно изчерпване, състояща се от циклофосфамид 900 mg/m^2 в продължение на 60 минути, преди инфузията на Tecartus. Препоръчва се терапията да се проведе на 2^{-рия} ден преди инфузията на Tecartus. Трябва да се приложи флударабин 25 mg/m^2 в продължение на 30 минути, преди инфузията на Tecartus. Препоръчителните дни са 4^{-тия}, 3^{-тия} и 2^{-рия} ден преди инфузията на Tecartus.

Мантелноклетъчен лимфом и остра лимфобластна левкемия

Премедикация

- За да се сведат до минимум потенциалните остри реакции на инфузията, препоръчва се пациентите да получат премедикация с парацетамол 500 до 1 000 mg, приложен перорално, и дифенхидрамин от 12,5 до 25 mg интравенозно или перорално (или еквивалент) приблизително 1 час преди инфузията.
- Профилактичната употреба на системни кортикостероиди не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Наблюдение преди инфузията

- При някои групи пациенти с риск може да е показано отлагане на инфузията на Tecartus (вж. точка 4.4, „Причини за отлагане на лечението“).

Наблюдение след инфузията

- Пациентите трябва да се наблюдават ежедневно в продължение на първите 10 дни след инфузията за признаци и симптоми на потенциален CRS, неврологични събития и други токсичности. Лекарите трябва да обмислят хоспитализация за първите 10 дни след инфузията или при първите признаци/симптоми на CRS и/или неврологични събития.
- След изтичане на първите 10 дни след инфузията пациентът трябва да се наблюдава по преценка на лекаря.
- Пациентите трябва да бъдат инструктирани да останат в близост (в рамките на 2 часа пътуване) до сертифициран медицински център за поне 4 седмици след инфузията.

Специални популации

Старческа възраст

Не се изисква корекция на дозата при пациенти на възраст ≥ 65 години.

Пациенти, сероположителни за вирус на хепатит В (HBV), вирус на хепатит С (HCV) или човешки имунодефицитен вирус (HIV)

Няма опит от производство на Tecartus за пациенти с положителен резултат от тест за HIV, активна HBV или активна HCV инфекция. Поради това, съотношението полза/риск все още не е установено в тази популация.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Tecartus при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Tecartus е само за интравенозно приложение.

Tecartus не трябва да се облъчва. НЕ използвайте филтър за левкоцитно изчерпване.

Преди приложение трябва да се потвърди дали идентичността на пациента съвпада с уникалната информация на пациента върху инфузионния сак и касетата с Tecartus.

Приложение

- Не трябва да се използва филтър за левкоцитно изчерпване.
- Преди инфузия и през периода на наблюдение трябва да има на разположение тоцилизумаб и оборудване за оказване на спешна помощ. В изключителен случай, когато тоцилизумаб не е наличен поради недостиг, вписан в каталога за недостиг на лекарствени продукти на Европейската агенция по лекарствата, преди инфузията, трябва да бъдат налични подходящи алтернативни мерки вместо тоцилизумаб за лечение на CRS.
- Само за автоложна употреба, проверете дали идентичността на пациента съвпада с идентификаторите на пациента върху сака с Tecartus.
- След като системата бъде напълнена, влейте цялото съдържание на сака с Tecartus в рамките на 30 минути или чрез гравитация, или с перисталтична помпа.

За подробни указания относно приготвянето, приложението, случайната експозиция и изхвърлянето на Tecartus вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Трябва да се вземат предвид противопоказанията за химиотерапия за лимфоцитно изчерпване.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

Трябва да се приложат изискванията за проследимост относно лекарствени продукти за модерна терапия на базата на клетки. За да се осигури проследимостта на продукта, партидният номер и името на лекувания пациент трябва да се съхраняват за период от 30 години.

Автоложна употреба

Tecartus е предназначен само за автоложна употреба и при никакви обстоятелства не трябва да се прилага на други пациенти. Преди инфузията идентичността на пациента трябва да бъде проверена за съвпадане с идентификаторите на пациента върху етикета на инфузионния сак и касетата с Tecartus. Не вливайте Tecartus, ако информацията върху специфичния за пациента етикет върху касетата не съвпада със самоличността на предвидения пациент.

Общи

Трябва да се вземат предвид предупрежденията и предпазните мерки при химиотерапия за лимфоцитно изчерпване.

Наблюдение след инфузията

Пациентите трябва да се наблюдават ежедневно в продължение на първите 10 дни след инфузията за признаци и симптоми на потенциален CRS, неврологични събития и други токсичности. Лекарите трябва да обмислят хоспитализация за първите 10 дни след инфузията

или при първите признаци/симптоми на CRS и/или неврологични събития. След изтичане на първите 10 дни след инфузията пациентът трябва да се наблюдава по преценка на лекаря.

Инструктирайте пациентите да останат в близост до сертифициран медицински център за лечение поне 4 седмици след инфузията и незабавно да потърсят медицинска помощ при поява на признаци и симптоми на CRS или неврологични нежелани реакции. Трябва да се обмисли наблюдение на жизнените показатели и функциите на органите в зависимост от тежестта на реакцията.

Причини за отлагане на лечението

Поради рисковете, свързани с лечението с Tecartus, инфузията трябва да се отложи, ако пациентът има някое от следните състояния:

- Сериозни нежелани реакции, които не са отшумели (особено белодробни реакции, сърдечни реакции или хипотония), в това число от предишни химиотерапии.
- Активна неконтролирана инфекция или възпалително заболяване.
- Активна реакция на присадката срещу приемателя (graft-versus-host disease, GvHD).

В някои случаи лечението може да бъде отложено след приложение на схема на химиотерапия за лимфоцитно изчерпване. Ако инфузията бъде отложена за повече от 2 седмици след като пациентът е получил химиотерапия за лимфоцитно изчерпване, схемата на химиотерапия за лимфоцитно изчерпване трябва да бъде приложена отново (вж. точка 4.2).

Серологично изследване

Трябва да се извърши скрининг за HBV, HCV и HIV преди вземане на клетки за производство на Tecartus (вж. точка 4.2).

Даряване на кръв, органи, тъкани и клетки

Пациентите, лекувани с Tecartus, не трябва да даряват кръв, органи, тъкани или клетки за трансплантация.

Активен лимфом на централната нервна система (ЦНС)

Липсва опит от употребата на този лекарствен продукт при пациенти с активен лимфом на ЦНС, определен като мозъчни метастази, потвърдени чрез образна диагностика. Асимптоматични пациенти с ALL с максимално със статус CNS-2 (дефинирано като бели кръвни клетки < 5/μl в гръбначно-мозъчна течност с наличие на лимфобласти) без клинично видими неврологични промени са получавали лечение с Tecartus, но данните са ограничени в тази популация. Поради това съотношението полза/риск на Tecartus не е установено в тези популации.

Съпътстващо заболяване

Пациентите с анамнеза за активно заболяване на ЦНС или намалена бъбречна, чернодробна, белодробна или сърдечна функция са изключени от проучванията. Тези пациенти вероятно са по-податливи на последствията от нежеланите реакции, описани по-долу, и изискват специално внимание.

Синдром на освобождаване на цитокини

При почти всички пациенти се наблюдава някаква степен на CRS. Тежък CRS, който може да е летален, се наблюдава при Tecartus, с медиана на период до поява 3 дни (диапазон: от 1 до 13 дни). Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на тези събития, като висока температура, хипотония, хипоксия, втрисане, тахикардия и главоболие

(вж. точка 4.8). CRS трябва да се лекува по преценка на лекаря въз основа на клиничните прояви на пациента и в съответствие с алгоритъма за лечение на CRS, предоставен в таблица 1.

За диагнозата на CRS се изисква изключване на алтернативни причини за системен възпалителен отговор, включително инфекция.

Лечение на синдром на освобождаване на цитокини, свързан с Tecartus

Трябва да има поне 1 доза тоцилизумаб на пациент, инхибитор на интерлевкин-6 (IL-6) рецептор в центъра и налични за приложение преди инфузията на Tecartus. Сертифицираният медицински център трябва да разполага с достъп до допълнителна доза тоцилизумаб в рамките на 8 часа от всяка предходна доза. В изключителен случай, когато тоцилизумаб не е наличен поради недостиг, вписан в каталога за недостиг на лекарствени продукти на Европейската агенция по лекарствата, лечебният център трябва да разполага с достъп до подходящи алтернативни мерки вместо тоцилизумаб за лечение на CRS.

Разработени са алгоритми за лечение за облекчаване на някои от симптомите на CRS при пациентите, получили Tecartus. Те включват употребата на тоцилизумаб или тоцилизумаб и кортикостероиди, както е обобщено в таблица 1. Пациентите със CRS степен 2 или по-висока (напр. хипотония, нереагираща на течности, или хипоксия, изискваща допълнително насищане с кислород), трябва да се наблюдават чрез непрекъсната сърдечна телеметрия и пулсова оксиметрия. За пациентите, които са с тежък CRS, обмислете извършване на ехокардиограма за оценка на сърдечната функция. При тежък или животозастрашаващ CRS обмислете поддържаща терапия с интензивни грижи.

Известно е, че CRS се свързва с дисфункция на основни органи (напр. чернодробна, бъбречна, сърдечна и белодробна). В допълнение на това може да се получи влошаване на подлежащи органични патологии в условията на CRS. Пациентите със значителна от медицинска гледна точка сърдечна дисфункция трябва да се лекуват чрез стандартите за критични грижи и трябва да се обмисли предприемането на мерки като ехокардиография. В някои случаи при CRS може да се появи синдром на активиране на макрофаги (macrophage activation syndrome, MAS) и хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH).

Трябва да се обмисли оценка за хемофагоцитна лимфохистиоцитоза/синдром на активиране на макрофагите (HLH/MAS) при пациенти с тежък или неотговарящ на лечение CRS.

Tecartus продължава да експандира и персистира след приложение на тоцилизумаб и кортикостероиди. Антагонисти на тумор-некротизиращия фактор (TNF) не се препоръчват за лечение на свързан с Tecartus CRS.

Таблица 1 Определяне на степента на CRS и указания за лечение

Степен на CRS (a)	Тоцилизумаб	Кортикостероиди
Степен 1 Симптомите налагат само симптоматично лечение (напр. висока температура, гадене, умора, главоболие, миалгия, неразположение).	Ако няма подобрение след 24 часа, приложете тоцилизумаб 8 mg/kg интравенозно в продължение на 1 час (без да се превишават 800 mg).	N/A

Степен на CRS (a)	Тоцилизумаб	Кортикостероиди
<p>Степен 2 Симптомите налагат и се получава отговор към умерена интервенция. Необходимост от кислород под 40% FiO₂ или хипотония, отговаряща на течности, или ниска доза на един вазопресор, или органна токсичност степен 2 (б).</p>	<p>Приложете тоцилизумаб (в) 8 mg/kg интравенозно в продължение на 1 час (без да се превишават 800 mg). Повтаряйте тоцилизумаб на всеки 8 часа според необходимостта, ако не се получава отговор към интравенозните течности или увеличения на допълнителен кислород. Ограничете до най-много 3 дози в рамките на 24-часов период; максимално общо 4 дози, ако няма клинично подобрене на признаците и симптомите на CRS, или при липса на отговор към втора или последваща доза тоцилизумаб, обмислете алтернативни мерки за лечение на CRS. При подобрене прекратете тоцилизумаб.</p>	<p>Ако няма подобрене в рамките на 24 часа след започването на тоцилизумаб, приложете лечение като при степен 3. При подобрене намалете постепенно кортикостероидите и лекувайте както при степен 1.</p>
<p>Степен 3 Симптомите налагат и се получава отговор към агресивна интервенция. Необходимост от кислород по-висока или равна на 40% FiO₂ или хипотония, изискваща висока доза, или множество вазопресори, или органна токсичност степен 3 или трансаминит степен 4.</p>	<p>Както при степен 2</p>	<p>Приложете метилпреднизолон 1 mg/kg интравенозно два пъти дневно или еквивалентен дексаметазон (напр. 10 mg интравенозно на всеки 6 часа) до степен 1, след което намалете постепенно кортикостероидите. При подобрене лекувайте както при степен 2. Ако няма подобрене, приложете мерки както при степен 4.</p>
<p>Степен 4 Животозастрашаващи симптоми. Необходимост от вентилаторна поддръжка или непрекъсната вено-венозна хемодиализа или органна токсичност степен 4 (с изключение на трансаминит).</p>	<p>Както при степен 2</p>	<p>Приложете метилпреднизолон 1000 mg интравенозно на ден в продължение на 3 дни. При подобрене намалете постепенно кортикостероидите и лекувайте както при степен 3. Обмислете алтернативни имunosупресори, ако няма подобрене.</p>

N/A = не е налично/неприложимо

(a) Lee et al 2014.

(б) Вижте таблица 2 за лечение на неврологични нежелани реакции.

(в) За подробности вижте кратката характеристика на продукта за тоцилизумаб.

Неврологични нежелани реакции

Тежки неврологични нежелани реакции известни също като синдром на невротоксичност, свързана с имунни ефекторни клетки (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS), се наблюдават при пациенти, лекувани с Tecartus, които може да са животозастрашаващи или летални. Медиана на времето до поява е 7 дни (диапазон: от 1 до 262 дни) след инфузията на Tecartus (вж. точка 4.8).

Пациентите, които изпитват неврологична токсичност/ICANS степен 2 или по-висока, трябва да се наблюдават чрез непрекъсната сърдечна телеметрия и пулсова оксиметрия. При тежка или животозастрашаваща неврологична токсичност/ICANS осигурете поддържаща терапия с интензивни грижи. При нежелани реакции степен 2 или по-висока трябва да се обмислят, в зависимост от клиничните показания, приложение на противогърчови средства без седативен

ефект. Разработени са алгоритми за лечение за облекчаване на неврологичните нежелани реакции, наблюдавани при пациентите, лекувани с Tecartus. Те включват употребата на тоцилизумаб (при едновременна проява с CRS) и/или кортикостероиди за умерени, тежки или животозастрашаващи неврологични нежелани реакции, както е обобщено в таблица 2.

Таблица 2 Определяне на степента на неврологични нежелани реакции/ICANS и указания за лечение

Оценка на степените	Едновременен CRS	Без едновременен CRS
Степен 2	Приложете тоцилизумаб съгласно таблица 1 за лечение на CRS степен 2. Ако не се получи подобрене в рамките на 24 часа след започване на тоцилизумаб, приложете дексаметазон 10 mg интравенозно на всеки 6 часа, докато събитието достигне степен 1 или по-ниска, след което намалете постепенно кортикостероидите. При подобрене прекратете тоцилизумаб. Ако все още няма подобрене, лекувайте както при степен 3.	Приложете дексаметазон 10 mg интравенозно на всеки 6 часа, докато събитието достигне степен 1 или по-ниска. При подобрене намалете постепенно кортикостероидите
	Обмислете използването на противогърчови средства без седативен ефект (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове.	
Степен 3	Приложете тоцилизумаб съгласно таблица 1 за лечение на CRS степен 2. В допълнение на това, приложете дексаметазон 10 mg интравенозно с първата доза тоцилизумаб и повтаряйте дозата на всеки 6 часа. Продължете употребата на дексаметазон, докато събитието достигне степен 1 или по-ниска, след това намалете постепенно кортикостероидите. При подобрене прекратете тоцилизумаб и лекувайте като степен 2. Ако все още няма подобрене, лекувайте както при степен 4.	Приложете дексаметазон 10 mg интравенозно на всеки 6 часа. Продължете употребата на дексаметазон, докато събитието достигне степен 1 или по-ниска, след това намалете постепенно кортикостероидите. Ако няма подобрене, приложете мерки както при степен 4.
	Обмислете използването на противогърчови средства без седативен ефект (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове.	
Степен 4	Приложете тоцилизумаб съгласно таблица 1 за лечение на CRS степен 2. Приложете метилпреднизолон 1000 mg интравенозно на ден с първата доза тоцилизумаб и продължете метилпреднизолон 1000 mg интравенозно на ден за още 2 дни. При подобрене лекувайте както при степен 3. Обмислете алтернативни имunosупресори, ако няма подобрене.	Приложете метилпреднизолон 1000 mg интравенозно на ден в продължение на 3 дни. При подобрене лекувайте както при степен 3. Обмислете алтернативни имunosупресори, ако няма подобрене.
	Обмислете използването на противогърчови средства без седативен ефект (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове.	

Инфекции и фебрилна неутропения

Тежки инфекции, които може да са животозастрашаващи, се наблюдават много често при Tecartus (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на инфекция преди, по време на и след инфузията и да се лекуват според необходимостта. Трябва да се приложат профилактични антибиотични средства в съответствие със стандартните насоки на здравното заведение.

Фебрилна неутропения е наблюдавана при пациенти след инфузия на Tecartus (вж. точка 4.8) и може да се появи едновременно със CRS. В случай на фебрилна неутропения направете оценка за инфекция и лекувайте с широкоспектърни антибиотици, течности и други поддържащи грижи според медицинските показания.

При имunosупресирани пациенти са получени съобщения за животозастрашаващи и летални опортюнистични инфекции, включително дисеминирани гъбични инфекции и вирусна реактивация (напр. HHV-6 и прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия). Вероятността от тези инфекции трябва да се обмисли при пациенти с неврологични събития и трябва да се извършат подходящи диагностични оценки.

Вирусна реактивация

Вирусна реактивация, напр. реактивация на вирус на хепатит В (HBV), може да се получи при пациенти, лекувани с лекарствени продукти, насочени директно срещу В клетките, и може да доведе до фулминантен хепатит, чернодробна недостатъчност и смърт.

Продължителни цитопении

При пациентите може да се проявят цитопении за няколко седмици след химиотерапия за лимфоцитно изчерпване и инфузия на Tecartus и те трябва да се лекуват съгласно стандартните указания. След инфузия на Tecartus много често се наблюдават продължителни цитопении степен 3 или по-висока и включват тромбоцитопения, неутропения и анемия (вж. точка 4.8). Броят на кръвните клетки при пациентите трябва да се наблюдава след инфузия на Tecartus.

Хипогамаглобулинемия

В-клетъчна аплазия, водеща до хипогамаглобулинемия, може да се прояви при пациенти, получаващи лечение с Tecartus. Хипогамаглобулинемия се наблюдава много често при пациенти, лекувани с Tecartus (вж. точка 4.8). Хипогамаглобулинемията предразполага пациентите към инфекции. Нивата на имуноглобулин след лечение с Tecartus трябва да се наблюдават и контролират чрез използване на предпазни мерки срещу инфекция, антибиотична профилактика и имуноглобулинова заместителна терапия в случай на рекурентни инфекции, които трябва да се предприемат съгласно стандартните указания.

Реакции на свръхчувствителност

Сериозните реакции на свръхчувствителност, в това число анафилаксия, могат да се дължат на ДМСО или остатъчния гентамицин в Tecartus.

Вторични злокачествени заболявания

Пациентите, лекувани с Tecartus, може да развият вторични злокачествени заболявания. Пациентите трябва да се наблюдават през целия им живот за вторични злокачествени заболявания. В случай на поява на вторично злокачествено заболяване, свържете се с компанията, за да получите указанията относно вземането на проби от пациенти за анализ.

Синдром на туморен лизис (TLS)

TLS, който може да е сериозен, е наблюдаван от време на време. За да се сведе до минимум рискът от TLS, пациентите с повишени нива на пикочна киселина или висок туморен товар трябва да получават алопуринол или алтернативна профилактика преди инфузия на Tecartus.

Признаците и симптомите на TLS трябва да се наблюдават и събитията да се лекуват според стандартните ръководства.

Предходна трансплантация на стволови клетки (GvHD)

Не се препоръчва пациентите, на които е извършена трансплантация на алогенни стволови клетки и които страдат от активна остра или хронична GvHD, да получават лечение поради потенциалния риск Tecartus да влоши GvHD.

Предходно лечение с анти-CD19 терапия

Tecartus не се препоръчва, ако пациентът има рецидив на CD19-негативно заболяване след предходна анти-CD19 терапия.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 300 mg натрий на инфузия, еквивалентен на 15% от препоръчителния максимален дневен прием 2 g натрий за възрастни на СЗО.

Дългосрочно проследяване

Очаква се пациентите да бъдат включени в регистър и да се проследяват в регистъра с цел по-добро разбиране на дългосрочната безопасност и ефикасност на Tecartus.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Профилактичната употреба на системни кортикостероиди може да повлияе на активността на Tecartus. Поради това не се препоръчва профилактичната употреба на системни кортикостероиди преди инфузия (вж. точка 4.2).

Приложението на кортикостероиди съгласно указанията за лечение на токсичност не оказва влияние върху експандирането и персистирането на CAR T-клетки.

Живи ваксини

Безопасността на имунизацията с живи вирусни ваксини по време на или след лечение с Tecartus не е проучена. Като предпазна мярка, ваксинация с живи вирусни ваксини не се препоръчва поне 6 седмици преди започване на химиотерапия за лимфоцитно изчерпване, по време на лечението с Tecartus и в периода до имунно възстановяване след лечение.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Статусът по отношение на бременност трябва да бъде потвърден при жени с детероден потенциал преди започване на лечението с Tecartus.

Вижте продуктовата информация на химиотерапевтиците за лимфоцитно изчерпване за информация относно нуждата от ефективна контрацепция при пациенти, които получават химиотерапия за лимфоцитно изчерпване.

Няма достатъчно данни за експозиция за предоставяне на препоръка относно продължителността на контрацепцията след лечение с Tecartus.

Бременност

Липсват данни за употребата на Tecartus при бременни жени. Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност при животни с Tecartus за оценка дали той може да причини летално увреждане, когато се прилага на бременна жена (вж. точка 5.3).

Не е известно дали Tecartus има потенциала да се предава на фетуса. Въз основа на механизма на действие, ако трансдуцирани клетки преминават през плацентата, те може да предизвикат токсичност за фетуса, включително В-клетъчна лимфоцитопения. Следователно Tecartus не се препоръчва при жени, които са бременни, или жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция. Бременните жени трябва да бъдат посъветвани относно потенциалните рискове за фетуса. Бременност след терапия с Tecartus трябва да се обсъди с лекуващия лекар.

Трябва да се обмисли оценка на нивата на имуноглобулин и В-клетките при новородените, ако майките са лекувани с Tecartus.

Кърмене

Не е известно дали Tecartus се екскретира в кърмата или преминава в кърмачето. Кърмачките трябва да бъдат посъветвани относно потенциалния риск за кърмачето.

Фертилитет

Липсват клинични данни за ефекта на Tecartus по отношение на фертилитета. Ефектите върху фертилитета при мъже и жени не са оценени в проучвания при животни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Tecartus повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини.

Поради потенциала за неврологични събития, включително промяна на психичния статус или припадъци, пациентите не трябва да шофират или работят с тежки или потенциално опасни машини поне 8 седмици след инфузията или до отшумяване на неврологичните нежелани реакции.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Мантелноклетъчен лимфом

Данните за безопасност, описани в тази точка, отразяват експозиция на Tecartus в ZUMA-2, проучване фаза 2, в което общо 82 пациенти с рецидивиращ/рефрактерен MCL, получили единична доза CAR-положителни жизнеспособни Т клетки (2×10^6 или $0,5 \times 10^6$ анти-CD19 CAR Т клетки/kg) въз основа на препоръчителна доза, която се базира на теглото.

Най-важните и често появяващи се нежелани реакции са CRS (91%), инфекции (55%) и енцефалопатия (51%).

За сериозни нежелани реакции се съобщава при 56% от пациентите. Най-честите сериозни нежелани реакции включват енцефалопатия (26%), инфекции (28%) и синдром на освобождаване на цитокини (15%).

Нежелани реакции степен 3 или по-висока са съобщени при 67% от пациентите. Най-честите нехематологични нежелани реакции степен 3 или по-висока включват инфекции (34%) и енцефалопатия (24%). Най-честите хематологични нежелани реакции степен 3 или по-висока

включват неутропения (99%), левкопения (98%), лимфопения (96%), тромбоцитопения (65%) и анемия (56%).

Остра лимфобластна левкемия

Данните за безопасността, описани в тази точка, отразяват експозицията на Tecartus в ZUMA-3, проучване фаза 1/2, в което общо 100 пациенти с рецидивираща/рефрактерна с В-клетъчна прекурсорна ALL получават единична доза CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки ($0,5 \times 10^6$, 1×10^6 или 2×10^6 анти-CD19 CAR Т-клетки/kg) въз основа на препоръчителната доза, която е базирана на теглото.

Най-важните и често появяващи се нежелани реакции са CRS (91%), енцефалопатия (57%) и инфекции (41%).

За сериозни нежелани реакции се съобщава при 70% от пациентите. Най-честите сериозни нежелани реакции включват CRS (25%), инфекции (22%) и енцефалопатия (21%).

За степен 3 или по-висока нежелани реакции се съобщава при 76% от пациентите. Най-честите степен 3 или по-висока нехематологични нежелани реакции включват инфекции (27%), CRS (25%) и енцефалопатия (22%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, описани в тази точка, са идентифицирани при общо 182 пациенти с експозиция на Tecartus в две многоцентрови, основни клинични проучвания, ZUMA-2 (n = 82) и ZUMA-3 (n = 100). Тези реакции са представени по системо-органен клас и честота. Честотите се определят като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3 Нежелани лекарствени реакции, идентифицирани при Tecartus

Системо-органен клас (СОК)	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации		
	Много чести	Инфекции от неуточнени патогени Бактериални инфекции Гъбични инфекции Вирусни инфекции
Нарушения на кръвта и лимфната система		
	Много чести	Левкопения ^a Неутропения ^a Лимфопения ^a Тромбоцитопения ^a Анемия ^a Фебрилна неутропения
	Чести	Коагулопатия
Нарушения на имунната система		
	Много чести	Синдром на освобождаване на цитокини ^b Хипогамаглобулинемия
	Чести	Свръхчувствителност Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза
Нарушения на метаболизма и храненето		
	Много чести	Хипофосфатемия ^a Намален апетит Хипомагнезиемия Хипергликемия ^a
	Чести	Хипоалбуминемия ^a Дехидратация

Системо-органен клас (СОК)	Честота	Нежелани реакции
Психични нарушения		
	Много чести	Делириум Тревожност Безсъние
Нарушения на нервната система		
	Много чести	Енцефалопатия Тремор Главоболие Синдром на невротоксичност, свързана с имунни ефекторни клетки (<i>Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS^{6, 8}</i>) Афазия Замаяност Невропатия
	Чести	Гърч Атаксия Повишено вътречерепно налягане
Сърдечни нарушения		
	Много чести	Тахикардии Брадикардии
	Чести	Невентрикуларни аритмии
Съдови нарушения		
	Много чести	Хипотония Хипертония Хеморагия
	Чести	Тромбоза
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
	Много чести	Кашлица Диспнея Плеврален излив Хипоксия
	Чести	Дихателна недостатъчност Белодробен оток
Стомашно-чревни нарушения		
	Много чести	Гадене Диария Запек Коремна болка Повръщане Болка в устата
	Чести	Сухота в устата Дисфагия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
	Много чести	Обрив Кожно нарушение
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		
	Много чести	Мускулно-скелетна болка Двигателна дисфункция
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		
	Много чести	Бъбречна недостатъчност
	Чести	Намалено отделяне на урина

Системо-органен клас (СОК)	Честота	Нежелани реакции
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
	Много чести	Оток Умора Пирексия Болка Втрисане
	Чести	Реакция, свързана с инфузията
Нарушения на очите		
	Чести	Зрително нарушение
Изследвания		
	Много чести	Повишена аланин аминотрансфераза ^a Повишена пикочна киселина в кръвта ^a Повишена аспаргат аминотрансфераза ^a Хипокалциемия ^a Хипонатриемия ^a Повишен директен билирубин ^a Хипокалиемия ^a
	Чести	Повишен билирубин ^a
<p>В таблица 3 са включени само цитопении, които водят до (i) нови или влошаващи се клинични последствия или (ii) които изискват терапия или (iii) коригиране на текущата терапия.</p> <p>^a Честотата е базирана на степен 3 или по-висока на лабораторен параметър.</p> <p>^b Вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции“.</p> <p>^c Честотата на ICANS е оценена от събития, съобщени при постмаркетингови условия.</p> <p>ZUMA-2 налични данни: 24 юли 2021; ZUMA-3 налични данни: 23 юли 2021</p>		

Описание на избрани нежелани реакции от ZUMA-2 и ZUMA-3 (n = 182)

Синдром на освобождаване на цитокини

CRS се наблюдава при 91% от пациентите. Двадесет процента (20%) от пациентите получават (тежък или животозастрашаващ) CRS степен 3 или по-висока. Медианата на времето до поява 3 дни (диапазон: от 1 до 13 дни), а медианата на продължителността е 9 дни (диапазон: от 1 до 63 дни). Деветдесет и седем процента (97%) от пациентите се възстановяват от CRS.

Най-честите признаци и симптоми, свързани с CRS, сред пациентите, получили CRS, включват пирексия (94%), хипотония (64%), хипоксия (32%), втрисане (31%), тахикардия (27%), синусова тахикардия (23%), главоболие (22%), умора (16%) и гадене (13%). Сериозните нежелани реакции, които може да са свързани със CRS, включват хипотония (22%), пирексия (15%), хипоксия (9%), тахикардия (3%), диспнея (2%) и синусова тахикардия (2%). Вижте точка 4.4 за указанията относно проследяването и лечението.

Неврологични събития и нежелани реакции

Неврологични нежелани реакции се наблюдават при 69% от пациентите. Тридесет и два процента (32%) от пациентите получават нежелани реакции степен 3 или по-висока (тежки или животозастрашаващи). Медианата на времето до появата е 7 дни (диапазон: от 1 до 262 дни). Неврологичните събития отзвучават при 113 от 125 пациенти (90,4%) с медиана на продължителността 12 дни (диапазон: от 1 до 708 дни). Трима пациенти са имали текущи неврологични събития към момента на смъртта, включително един пациент със съобщено събитие за сериозна енцефалопатия и друг пациент със съобщено събитие за сериозно състояние на обърканост. Останалите неотшумели неврологични събития са степен 2. Деветдесет и три процента от всички лекувани пациенти получават първия CRS или неврологично събитие в рамките на първите 7 дни след инфузията на Tecartus.

Най-честите неврологични нежелани реакции, включително ICANS, представляват тремор (32%), състояние на обърканост (27%), енцефалопатия (27%), афазия (21%) и възбуда (11%). Сериозни нежелани реакции, включително енцефалопатия (15%), афазия (6%), състояние на

обърканост (5%) и сериозни случаи на церебрален оток, които може да станат летални, се появяват при пациенти, лекувани с Tecartus. Вижте точка 4.4 за указанията относно проследяването и лечението.

Фебрилна неутропения и инфекции

Фебрилна неутропения се наблюдава при 12% от пациентите след инфузия на Tecartus. Инфекции се наблюдават при 87 от 182 пациенти, лекувани с Tecartus в ZUMA-2 и ZUMA-3. Инфекции (тежки, животозастрашаващи или летални) степен 3 или по-висока се наблюдават при 30% от пациентите, включително от неуточнен патоген, бактериални, гъбични и вирусни инфекции при съответно 23%, 8%, 2% и 4% от пациентите. Вижте точка 4.4 за указанията относно проследяването и лечението.

Продължителни цитопении

Цитопениите са много чести след предходна химиотерапия за лимфоцитно изчерпване и терапия с Tecartus.

Продължителни (настоящи или след ден 30 или с поява на ден 30, или след това) цитопении степен 3 или по-висока се наблюдават при 48% от пациентите и включват неутропения (34%), тромбоцитопения (27%) и анемия (15%). Вижте точка 4.4 за указанията относно лечението.

Хипогамаглобулинемия

Хипогамаглобулинемия се наблюдава при 12% от пациентите. Хипогамаглобулинемия степен 3 или по-висока се наблюдава при 1% от пациентите. Вижте точка 4.4 за указанията относно лечението.

Имуногенност

Имуногенността на Tecartus е оценена с използване на ензимно свързан имуносорбентен анализ (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) за откриване на свързващи антитела срещу FMC63, изходното антитяло на анти-CD19 CAR. Към момента не е наблюдавана анти-CD19 CAR Т-клетъчна имуногенност чрез антитела при пациенти с MCL. Въз основа на първоначалния скринингов тест при 17 пациенти са получени положителни резултати за антитела в ZUMA-2 във всички времеви точки на тестване, обаче, потвърдителен ортогонален клетъчно-базиран тест показва, че всичките 17 пациенти в ZUMA-2 са отрицателни за антитела във всички времеви точки на тестване. Въз основа на първоначален скринингов анализ, 16 пациенти в ZUMA-3 са с положителен резултат за антитела във всяка времева точка. Сред пациентите с оценими проби за потвърдително изследване при двама е потвърдено, че са с положителен резултат за антитела след лечение. Един от двамата пациенти е с потвърден положителен резултат за антитела на месец 6. Вторият пациент е с потвърден положителен резултат за антитела на ден 28 и месец 3 на повторното лечение. Няма доказателства, че кинетиката на първоначалната експанзия, CAR Т-клетъчната функция и персистиране на Tecartus или безопасността и ефикасността на Tecartus са променени при тези пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Липсват данни за признаци на предозиране с Tecartus.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антинеопластични средства, АТС код: L01XL06

Механизъм на действие

Tecartus, CD19-насочена генетично модифицирана автоложна Т-клетъчна имунотерапия, се свързва с CD19-експресиращи ракови клетки и нормални В клетки. След анти-CD19 CAR Т-клетъчно ангажиране с CD19-експресиращи целеви клетки, CD28 ко-стимулиращият домейн и CD3-зета сигналният домейн активират низходящите сигнални каскади, водещи до Т-клетъчно активиране, пролиферация, придобиване на ефекторни функции и секретиране на възпалителни цитокини и хемокини. Тази последователност от събития води до убиване на CD19-експресиращите клетки.

Фармакодинамични ефекти

В ZUMA-2 и ZUMA-3 след инфузия на Tecartus фармакодинамичните отговори са оценени за интервал от 4 седмици чрез измерване на преходното повишение на цитокините, хемокините и други молекули в кръвта. Анализирани са нивата на цитокини и хемокини, като IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , интерферон гама (IFN- γ) и IL-2 рецептор алфа. Пиковите повишения са наблюдавани обикновено в рамките на първите 8 дни след инфузията и нивата по принцип се връщат до изходните нива в рамките на 28 дни.

Поради ефекта за намаляване на тумора на прицелното място на Tecartus може да настъпи период на В-клетъчна аплазия след лечение.

Транслационните анализи, извършени за идентифициране на връзките между нивата на цитокините и честотата на CRS или неврологични събития, показват, че по-високите нива (пикови и AUC през 1 месец) на множество серумни аналити, включително IL-6, IL-10 и TNF- α , се свързват с неврологични нежелани реакции степен 3 или по-висока и CRS степен 3 или по-висока.

Клинична ефикасност и безопасност

Рецидивиращ или рефрактерен MCL: ZUMA-2

Ефикасността и безопасността на Tecartus при възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен MCL, които преди това са получили антрациклин или бендамустин-съдържаща химиотерапия, анти-CD20 антитяло, инхибитор на тирозин киназа на Bruton (BTKi) (ибрутиниб или акалабрутиниб), са оценени във фаза 2, отворено, многоцентрово изпитване с едно рамо. Пациентите, отговарящи на изискванията, също са имали прогресия на заболяването след последната схема или рефрактерно заболяване към най-скорошната терапия. Пациентите с активни или сериозни инфекции, предходна трансплантация на алогенни хемопоеични стволови клетки (haematopoietic stem cell transplantation, HSCT), откриваеми злокачествени клетки в гръбначно-мозъчната течност или мозъчни метастази и някаква анамнеза за лимфом на ЦНС или нарушения на ЦНС не отговарят на изискванията. Общо 74 пациенти са включени (т.е. с левкофереза) и 68 от тези пациенти са лекувани с Tecartus. Трима пациенти не са получили Tecartus поради производствен неуспех. Двама други пациенти не са лекувани поради прогресиращо заболяване (смърт) след левкофереза. Един пациент не е лекуван с Tecartus след получаване на химиотерапия за лимфоцитно изчерпване поради текущо активно предсърдно мъждене. Цялата анализирана група (full analysis set, FAS) се дефинира като всички пациенти, на които е извършена левкофереза. Обобщение на изходните характеристики на пациентите е предоставено в таблица 4.

Таблица 4 Обобщение на изходните характеристики за ZUMA-2

Категория	Всички преминали левкофереза (FAS) (N = 74)
<i>Възраст (години)</i>	
Медиана (мин., макс.)	65 (38, 79)
≥ 65	58%
От мъжки пол	84%
Медиана на броя на предишни терапии (мин., макс.)	3 (1; 5)
<i>Подгрупа на рецидивирал/рефрактерен</i>	
Рецидивиращ след авто-SCT	42%
Рефрактерен към последната MCL терапия	39%
Рецидивиращ след последната MCL терапия	19%
Пациенти със заболяване стадий IV	86%
Пациенти, при които има засягане на костния мозък	51%
<i>Морфологични характеристики</i>	
Класически MCL	54%
Бластоиден MCL	26%
Друго	1%
Неизвестно	19%
<i>Получили свързваща (бриджинг) терапия</i>	
Да	38%
Не	62%
<i>Ki-67 ИНС от централна лаборатория</i>	
N	49
Медиана	65%
Авто-SCT, трансплант на автоложни стволови клетки; ИНС, имунохистохимия; Макс., максимално; MCL, мантелноклетъчен лимфом; Мин., минимум.	

Tecartus се прилага на пациентите като еднократна интравенозна инфузия с таргетна доза 2×10^6 анти-CD19 CAR Т-клетки/kg (максимална разрешена доза: 2×10^8 клетки) след схема на химиотерапия за лимфоцитно изчерпване, състояща се от циклофосфамид 500 mg/m^2 интравенозно и флударабин 30 mg/m^2 интравенозно и двата приложени на 5-тия, 4-тия и 3-тия ден преди лечението. Разрешава се свързваща терапия между левкоферезата и химиотерапията за лимфоцитно изчерпване с цел контролиране на болестния товар.

При пациентите, лекувани с Tecartus, медианата на времето от левкоферезата до освобождаването на продукта е 13 дни (диапазон: от 9 до 20 дни) и медианата на времето от левкоферезата до инфузията на Tecartus е 27 дни (диапазон: от 19 до 74 дни, с изключение на едно отклонение от 134 дни). Медианата на дозата е $2,0 \times 10^6$ анти-CD19 CAR Т-клетки/kg. Всички пациенти получават инфузия на Tecartus в ден 0 и са хоспитализирани до ден 7 най-малко.

Първичната крайна точка е честота на обективен отговор (objective response rate, ORR), както е определено чрез Lugano 2014 критерии от независима комисия за преглед. Вторичните крайни точки включват продължителност на отговора (DOR), обща преживяемост (OS), преживяемост без прогресия (PFS) и тежест на нежеланите събития.

За първичния анализ, анализираната група е дефинирана предварително и се състои от първите 60 пациенти, лекувани с Tecartus, които са оценени за отговор 6 месеца след оценка на заболяването на седмица 4 след инфузия Tecartus. В тази анализирана група от 60 пациенти ORR е 93%, като честотата на CR е 67%. ORR е значително по-висока от предварително указаната историческа контролна честота от 25% при 1-странно ниво на значимост 0,025 ($p < 0,0001$).

Актуализираните 24-месечни последващи анализи на ефикасността бяха проведени с помощта на анализираната група с модифицирано намерение за лечение (modified intent to treat, mITT), който се състоеше от 68 пациенти, лекувани с Tecartus. В 24-месечния последващ анализ честотите на ORR и CR при 68 пациенти в анализираната група с mITT са съответно 91% и 68%.

Резултатите във FAS както от първичния анализ, така и от 24-месечния последващ анализ са показани в Таблица 5.

Таблица 5 Обобщение на резултатите за ефикасност за ZUMA-2

Категория	Всички преминали левкофереза ^a (FAS) (N = 74)	
	Първичен анализ	24-месечен последващ анализ
Честота на обективен отговор (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]
Продължителност на отговора (DOR)^b		
Медиана в месеци [95% CI]	NR [10,4, NE]	28,2 (13,5, 47,1)
Диапазон ^b в месеци	0,0+, 35,0+	0,0+, 53,0+
Текущи отговори, CR+PR, CR, n (%) ^г	32 (43%), 30 (41%)	25 (34%), 25 (34%)
Преживяемост без прогресия		
Медиана, месеци [95% CI]	16,2 [9,9, NE]	24,0 (10,1, 48,2)
Обща преживяемост		
Медиана, месеци [95% CI]	NR [24,6, NE]	47,4 (24,6, NE)
6 месеца OS (%) [95% CI]	83,6 [72,9, 90,3]	83,6 [72,9, 90,3]
12 месеца OS (%) [95% CI]	76,6 [65,1, 84,8]	76,7 [65,3, 84,8]
24 месеца OS (%) [95% CI]	66,5 [52,8, 77,1]	63,0 [50,9, 70,3]
30 месеца OS (%) [95% CI]	Не е приложимо	56,2 (44,1, 66,7)
36 месеца OS (%) [95% CI]	Не е приложимо	53,9 (41,5, 64,8)
54 месеца OS (%) [95% CI]	Не е приложимо	38,7 (24,8, 52,4)
Медиана на проследяване в месеци (мин., макс.)	16,8 [7,2, 37,6]	36,6 (27,3, 57,0)

CI, доверителен интервал; CR, пълна ремисия; FAS, цялата анализирана група; NE, не може да бъде изчислена; NR, не е достигнато; OS, обща преживяемост; PR, частична ремисия.

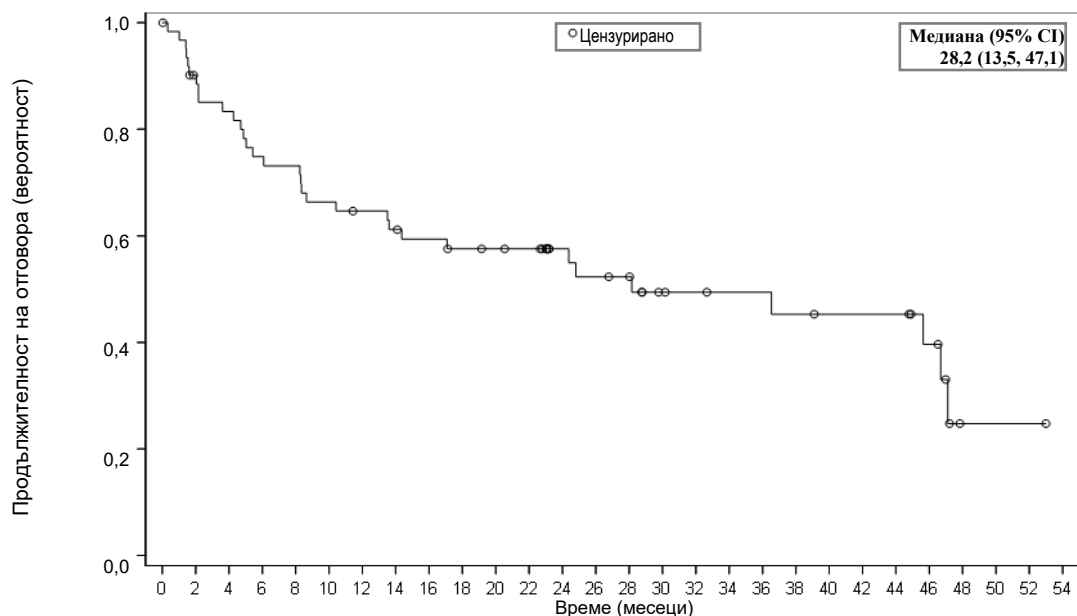
а От включените 74 пациенти (*т.е.* с левкофереза) 69 пациенти получават химиотерапия за лимфоцитно изчерпване, а 68 пациенти получават Tecartus.

б Сред всички с отговор. DOR е измерена от датата на първия обективен отговор до датата на прогресия или смърт.

в Знакът + посочва цензурирана стойност.

г Към датата на заключване на данните. Процентите са изчислени с използване на общия брой на пациентите в анализираната група като знаменател.

Фигура 1 Kaplan Meier DOR във FAS



Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Tecartus във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на MCL (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

Рецидивираща или рефрактерна В-клетъчна прекурсорна ALL: ZUMA-3

Отворено, многоцентрово изпитване фаза 2 оценяващо ефикасността и безопасността на Tecartus при възрастни пациенти с рецидивираща или рефрактерна В-клетъчна прекурсорна ALL. Рецидивираща или рефрактерна се дефинира като едно от следните: първична рефрактерна; първи рецидив след ремисия, продължаваща ≤ 12 месеца; рецидивираща или рефрактерна след втора или по-висока линия на терапия; рецидивираща или рефрактерна след трансплантация на алогенни стволови клетки (ало-SCT) (при условие, че трансплантацията е направена ≥ 100 дни преди включването и не са приемани имunosупресивни лекарства ≤ 4 седмици преди включването). От проучването са изключени пациенти с активни или сериозни инфекции, активна болест на присадката срещу приемателя и анамнеза за разстройства на ЦНС. Пациентите със стадий CNS-2 без клинични данни за неврологични промени отговарят на критериите за включване. В ZUMA-3 фаза 2 са включени общо 71 пациенти (т.е. с левкофереза) и 55 пациенти са лекувани с Tecartus. Шест пациенти не получават Tecartus поради производствен неуспех. Други осем пациенти не са лекувани главно поради НС след левкофереза. При двама пациенти е проведена левкофереза и те получават химиотерапия за лимфоцитно изчерпване, но не са лекувани с Tecartus; при един пациент се наблюдават бактериемия и неутропенична треска, а другият пациент не отговаря на критериите за включване след химиотерапия за лимфоцитно изчерпване. FAS включва всички пациенти, които получават левкофереза, а модифицираната intent to treat (mITT) група за анализ включва всички пациенти получили левкофереза и лечение с Tecartus във фаза 2. Резюме на изходните характеристики на пациента е предоставено в таблица 6.

Таблица 6 Резюме на изходните характеристики за ZUMA-3 фаза 2

Категория	Всички с левкофереза (FAS) (N = 71)	Всички лекувани (mITT) (N = 55)
<i>Възраст (години)</i>		
Медиана (мин., макс.)	44 (от 19 до 84)	40 (от 19 до 84)
Мъжки пол	58%	60%
Бяла раса	72%	67%

Категория	Всички с левкофереза (FAS) (N = 71)	Всички лекувани (mITT) (N = 55)
Първично рефрактерно заболяване	30%	33%
Рецидивиращо/рефрактерно заболяване след ≥ 2 линии на терапия	76%	78%
Първи рецидив, ако първата ремисия ≤ 12 месеца	28%	29%
<i>Брой линии предходна терапия</i>		
Медиана (мин., макс.)	2 (от 1 до 8)	2 (от 1 до 8)
≥ 3	48%	47%
<i>Предходни терапии</i>		
Ало-SCT	39%	42%
Блинатумомаб	46%	45%
Инотузумаб	23%	22%
Филадельфийска хромозома (Ph ⁺)	27%	27%
Ало-SCT, трансплатация на алогенни стволови клетки; Макс., максимално; Мин., минимално		

След химиотерапия за лимфоцитно изчерпване Tecartus се прилага на пациентите като еднократна интравенозна инфузия при таргетна доза 1×10^6 анти-CD19 CAR T-клетки/kg (максимална допустима доза: 1×10^8 клетки). Схемата на химиотерапия за лимфоцитно изчерпване се състои от циклофосфамид 900 mg/m^2 интравенозно в продължение на 60 минути на 2-рия ден преди инфузията на Tecartus и флударабин 25 mg/m^2 интравенозно в продължение на 30 мин. на 4-тия, 3-тия и 2-рия ден преди инфузията на Tecartus. От 55 пациенти, които получават Tecartus, 51 пациенти получават свързваща терапия между левкоферезата и химиотерапията за лимфоцитно изчерпване за контролиране на болестния товар.

Медианата на времето от левкоферезата до доставянето на продукта е 16 дни (диапазон: 11 до 42 дни), а медианата на времето от левкоферезата до инфузията на Tecartus е 29 дни (диапазон: 20 до 60 дни). Медианата на дозата е $1,0 \times 10^6$ анти-CD19 CAR-T клетки/kg. Всички пациенти получават инфузия на Tecartus на ден 0 и са хоспитализирани до ден 7 най-малко.

Първичната крайна точка е общата честота на пълна ремисия (OCR) (пълна ремисия [CR] + пълна ремисия с непълно хематологично възстановяване [CRi]) при пациенти, лекувани с Tecartus, според определеното чрез независим преглед. При 55 пациенти, лекувани с Tecartus (mITT), честотата на OCR е 70,9% с честота на CR 56,4% (таблица 7), което е значително по-високо от предварително указаната честота 40%. Сред 39-мата пациенти, които постигат CR или CRi, медианата на времето до отговор е 1,1 месеца (диапазон: 0,85 до 2,99 месеца).

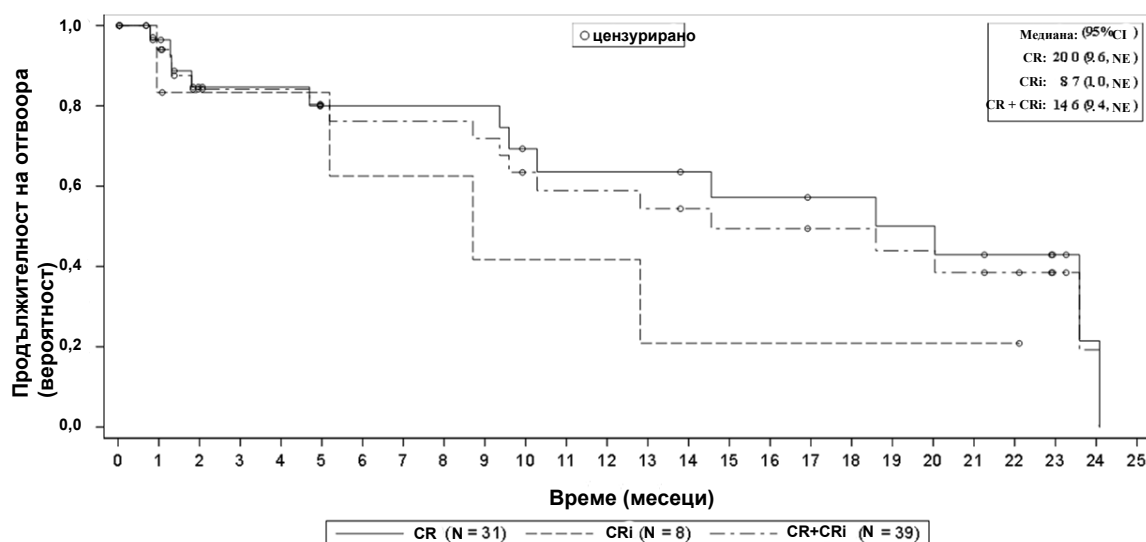
Всички лекувани пациенти са с потенциално проследяване за ≥ 18 месеца с медиана на времето на проследяване 20,5 месеца (95% CI: 0,3, 32,6 месеца), а медианата на времето на проследяване за OS е 24,0 месеца (95% CI: 23,3, 24,6).

Таблица 7 Резюме на резултатите за ефикасността за ZUMA-3 фаза 2

	FAS N = 71	mITT ^a N = 55
OCR честота (CR + CRi) n (%) [95% CI]	39 (54,9) [43, 67]	39 (70,9) [57,0; 82,0]
CR честота, n (%) [95% CI]	31 (43,7) [32, 56]	31 (56,4) [42,0; 70,0]
Отрицателна честота на минимално остатъчно заболяване (MRD) сред OCR (CR или CRi) пациентите, n (%)	n = 39 38 (97%)	n = 39 38 (97%)

Продължителност на ремисия, медиана в месеци [95% CI] ⁶ Диапазон на медианата в месеци	14,6 [9,4; NE] ^c (0,03+, 24,08+)	14,6 [9,4; NE] ^c (0,03+, 24,08+)
CI, доверителен интервал; CR, пълна ремисия; NE, неоченимо а. От 71 пациенти, които са включени (и са получили лехкофереза), 57 пациенти получават кондиционираща химиотерапия, а 55 пациенти получават Tecartus. б. Участниците са цензурирани при последната оценка на оценено заболяване преди започване на нова противоракова терапия (с изключение на възобновяване на инхибитор на тирозин киназа) или ало-SCT за изключване на всеки принос на новата терапия към DOR, който може да замъгли приноса на KTE-X19. Резултатите от анализите без цензуриране на последващи ало-SCT или <u>започването на нова противоракова терапия съответстват на анализите с цензуриране на събитията</u> в. Продължителността на ремисията е дефинирана само за участниците, постигащи OCR, поради което резултатите от анализа на FAS и mITT са идентични.		

Фигура 2 Kaplan Meier DOR в набора за анализ mITT



а. DOR е дефинирана само за участниците, постигащи OCR, поради което резултатите от анализа на FAS и mITT са идентични.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Tecartus в една или повече подгрупи на педиатричната популация с В-клетъчна прекурсорна ALL и освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Tecartus за лечение на ALL в педиатричната популация с тегло под 6 kg. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

Разрешаване под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни в двете популации пациенти с MCL и ALL.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Клетъчна кинетика

Мантелноклетъчен лимфом

След инфузия на 2×10^6 анти-CD19 CAR-T клетки/kg Tecartus в ZUMA-2 анти-CD19 CAR T клетките проявяват първоначална бърза експанзия, последвана от намаляване до почти изходни нива до 3 месеца. Пиковите нива на анти-CD19 CAR T-клетките се получават в рамките на първите 7 до 15 дни след инфузията.

Сред пациентите с MCL броят на анти-CD19 CAR T-клетките в кръвта е свързан с обективен отговор (CR или PR) (таблица 8).

Таблица 8 Обобщение на фармакокинетиката на брексукаптаген автолевцел в ZUMA-2

Брой на анти-CD19 CAR T-клетки	Пациенти с отговор (CR или PR) (N = 63)	Пациенти без отговор (N = 5)	P-стойност
Пик (клетки/ μ л) Медиана [мин.; макс.], n	97,52 [0,24, 2 589,47], 62	0,39 [0,16, 22,02], 5	0,0020
AUC ₀₋₂₈ (клетки/ μ л·ден) Медиана [мин.; макс.], n	1 386,28 [3,83 до $2,77 \times 10^4$], 62	5,51 [1,81, 293,86], 5	0,0013

P-стойността е изчислена чрез тест на Wilcoxon

Медианата на пикови стойностите на анти-CD19 CAR T-клетките е 74,08 клетки/ μ л при пациенти с MCL на възраст ≥ 65 години (n = 39) и 112,45 клетки/ μ л при пациенти с MCL на възраст < 65 години (n = 28). Медианата на AUC стойностите на анти-CD19 CAR T-клетките е 876,48 клетки/ μ л на ден при пациенти с MCL на възраст ≥ 65 години и 1 640,21 клетки/ μ л на ден при пациенти с MCL на възраст < 65 години.

Остра лимфобластна левкемия

След инфузия на таргетна доза 1×10^6 анти-CD19 CAR T-клетки/kg Tecartus в ZUMA-3 (фаза 2) анти-CD19 CAR T-клетките проявяват първоначална бърза експанзия, последвана от намаляване почти до изходните нива до 3 месеца. Медианата на времето до пиковите нива на анти-CD19 CAR T-клетките е в рамките на първите 15 дни след инфузията на Tecartus.

Резюме на фармакокинетиката на Tecartus с течение на времето въз основа на централна оценка по цялостен отговор е представено в таблица 9.

Таблица 9 Фармакокинетика на брексукаптаген автолевцел в ZUMA-3 фаза 2

Брой на анти-CD19 CAR T-клетки	Пациенти с обща пълна ремисия (CR/CRi) (N = 39)	Пациенти с непълна ремисия ^a (N = 16)	P-стойност
Пик (клетки/ μ л) Медиана [мин.; макс.], n	38,35 [1,31; 1 533,4], 36 ^b	0,49 [0,00; 183,50], 14 ^b	0,0001 ^c
AUC ₀₋₂₈ (клетки/ μ л·дни) Медиана [мин.; макс.], n	424,03 [от 14,12 до 19 390,42], 36 ^b	4,12 [0,00; 642,25], 14 ^b	0,0001 ^c

- За трима от 39 участници, които постигат CR или CRi, и за 2 от 16 участници, които не постигат CR/CRi, нямат налични данни за анти-CD19 CAR T-клетки при никоя визита след инфузия.
- Непълната ремисия включва всички участници, които не постигат CR/CRi, чийто отговор е класифициран като непълна ремисия с частично хематологично възстановяване, хипопластичен или апластичен костен мозък без бласти (N = 4), частичен отговор (N = 0), без отговор (N = 9) или неоценими (N = 3).
- P-стойността е изчислена чрез тест на Wilcoxon

Медианните пикови стойности на анти-CD19 CAR Т-клетките са 34,8 клетки/ μl при пациенти с ALL на възраст ≥ 65 години ($n = 8$) и 17,4 клетки/ μl при пациенти с ALL на възраст < 65 години ($n = 47$). Медианните AUC стойности на анти-CD19 CAR Т-клетките са 425,0 клетки/ μl на ден при пациенти с ALL на възраст ≥ 65 години и 137,7 клетки/ μl на ден при пациенти с ALL на възраст < 65 години.

При пациенти с MCL и ALL, полът няма значително влияние върху $AUC_{\text{ден } 0-28}$ и C_{max} на Tecartus.

Не са провеждани проучвания на Tecartus при пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Tecartus се състои от генетично модифицирани човешки Т-клетки, поради което няма представителни *in vitro* тестове, *ex vivo* модели или *in vivo* модели, които могат да отразяват точно токсикологичните характеристики на продукта за употреба при хора. Поради това не са извършвани традиционни токсикологични проучвания, използвани при разработването на лекарствен продукт.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност или генотоксичност.

Не са провеждани проучвания за оценка на ефектите на лечението върху фертилитета, репродукцията и развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Криостор CS10 (съдържа ДМСО)
Натриев хлорид
Човешки албумин

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Tecartus е стабилен за 1 година, когато се съхранява замразен в парната фаза на течен азот ($\leq -150^\circ\text{C}$).

Tecartus е стабилен при стайна температура (20°C до 25°C) до 3 часа след размразяване. Въпреки това инфузията на Tecartus трябва да бъде започната в рамките на 30 минути след завършване на размразяването и общото време на инфузията не трябва да превишава 30 минути.

6.4 Специални условия на съхранение

Tecartus трябва да се съхранява в парната фаза на течен азот ($\leq -150^\circ\text{C}$) и трябва да остане замразен, докато пациентът е готов за лечение, за да се гарантира, че на пациента се прилагат жизнеспособни живи автоложни клетки. Размразеният продукт не трябва да се замразява отново.

За условията на съхранение след размразяване на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба, приложение или имплантиране

Криосак от етилен-винил ацетат с херметична тръба за добавка и два порта за игли, съдържащ приблизително 68 ml клетъчна дисперсия.

Един криосак е отделно опакован в метална касета за транспортиране.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Облъчването може да доведе до инактивиране на продукта.

Предпазни мерки преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Tecartus трябва да се транспортира в рамките на заведението в затворени, защитени от счупване и течове опаковки.

Този лекарствен продукт съдържа човешки кръвни клетки. Медицинските специалисти, които работят с Tecartus, трябва да вземат подходящи предпазни мерки (да носят ръкавици и предпазни очила), за да се избегне потенциално предаване на инфекциозни заболявания.

Приготвяне преди приложение

- Потвърдете, че идентичността (ИД) на пациента съвпада с идентификаторите върху металната касета с Tecartus.
- Инфузионният сак с Tecartus не трябва да се вади от металната касета, ако информацията върху специфичния за пациента етикет не съвпада с данните на предвидения пациент.
- След като идентичността на пациента бъде потвърдена, извадете инфузионния сак от металната касета.
- Проверете дали информацията за пациента на етикета върху металната касета съвпада с тази на етикета върху сака.
- Преди размразяване проверете инфузионния сак за някакви нарушения на целостта на опаковката. Ако сакът е компрометиран, следвайте местните ръководства за работа с отпадъци от материали с човешки произход (или незабавно се свържете с Kite).

Размразяване

- Поставете инфузионния сак във втори сак.
- Размразете Tecartus при приблизително 37°C с използване на водна баня или метод на сухо размразяване, докато в инфузионния сак няма видим а твърда фаза. Внимателно размесете съдържанието на сака, за да се хомогенизира клетъчният материал. Ако има останали видими клетъчни агрегати, продължете да размесвате внимателно съдържанието на сака. Малките клетъчни агрегати трябва да се отстранят чрез внимателно ръчно смесване. Tecartus не трябва да се промива, центрофугира и/или ресуспендира в нова среда преди инфузията. Размразяването трябва да отнеме около 3 до 5 минути.
- След размразяване Tecartus е стабилен при стайна температура (20°C – 25°C) за период до 3 часа. Инфузията на Tecartus трябва да започне в рамките на 30 минути от завършване на размразяването.

Приложение

- Само за автоложна еднократна употреба.
- Преди инфузията и през периода на наблюдение трябва да има на разположение тоцилизумаб и оборудване за спешна помощ. В изключителния случай, когато тоцилизумаб не е наличен поради недостиг, който е включен в каталога на лекарствените продукти с недостиг на Европейската агенция по лекарствата, подходящи алтернативни

мерки за лечение на CRS, вместо тоцилизумаб, трябва да бъдат налични преди инфузията.

- Не трябва да се използва филтър за лимфоцитно изчерпване.
- За приложението на Tecartus се препоръчва централен венозен достъп.
- Проверете отново дали идентификацията на пациента съвпада с идентификаторите на пациента върху сака с Tecartus.
- Напълнете системата с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор (0,154 mmol натрий на ml) преди инфузията.
- Влейте цялото съдържание на сака с Tecartus в рамките на 30 минути или чрез гравитация, или перисталтична помпа.
- Разклащайте внимателно сака по време на инфузията за предотвратяване на клетъчната агрегация.
- След вливане на цялото съдържание на сака промийте системата при същата скорост на вливане с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор(0,154 mmol натрий на ml), за да се гарантира, че е приложено цялото количество лекарство.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети при изхвърляне на лекарствения продукт

Неизползваният лекарствен продукт и всички материали, които са били в контакт с Tecartus (твърди и течни отпадъци), трябва да се третира и изхвърлят като потенциални инфекциозни отпадъци в съответствие с местните указания относно работата с отпадъци от материал от човешки произход.

Случайна експозиция

При случайна експозиция на Tecartus трябва да се спазват местните указания за работа с материали от човешки произход. Работните повърхности и материали, които потенциално са били в контакт с Tecartus, трябва да се деконтаминират с подходящ дезинфектант.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1492/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 14 декември 2020 г.

Дата на последно подновяване: 07 Декември 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното вещество

Kite Pharma, Inc.
2355 Utah Avenue
El Segundo
California
CA 90245
Съединени американски щати

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

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Ключови елементи:

Наличност на тоцилизумаб и квалификация на центъра

ПРУ трябва да гарантира, че болниците и свързаните с тях центрове, които отпускат Tecartus, са квалифицирани в съответствие със съгласуваната програма за контрол на разпространението, като:

- осигури наличието на незабавен достъп на място до една доза тоцилизумаб на пациент преди инфузията на Tecartus. Центърът за лечение трябва да разполага с достъп до допълнителна доза тоцилизумаб в рамките на 8 часа от всяка предходна доза. В изключителен случай, когато тоцилизумаб не е наличен поради недостиг, вписан в каталога за недостиг на лекарствени продукти на Европейската агенция по лекарствата, се гарантира, че на място са налични подходящи алтернативни мерки вместо тоцилизумаб за лечение на CRS.
- гарантира, че медицинските специалисти (МС), участващи в лечението на пациента, са завършили обучителната програма.
- като част от обучението за квалификация на центъра, да гарантира, че МС са информирани, че трябва да се свържат с ПРУ за получаване на препоръки за вземане и изследване на проба от тумора след развиване на вторично злокачествено заболяване.

Обучителна програма – Преди пускането на пазара на Tecartus във всяка държава членка, ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителните материали с националния компетентен орган.

Обучителна програма за МС

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която Tecartus се предлага на пазара, на всички МС, от които се очаква да предписват, отпускат и прилагат Tecartus, ще бъде предоставен документ с указания за :

- предоставяне на информация относно проучването за проследяване на дългосрочната безопасност и ефикасност и важноста на приноса за такова проучване
- улесняване на установяването на CRS или сериозни неврологични нежелани реакции, включително ICANS
- улесняване на лечението на CRS и сериозни неврологични нежелани реакции, включително ICANS
- гарантиране на адекватно наблюдение за CRS или сериозни неврологични нежелани реакции, включително ICANS
- улесняване на предоставянето на цялата необходима информация на пациентите
- гарантиране, че за нежеланите реакции се съобщава по адекватен и подходящ начин
- осигуряване на наличието на поне 1 доза тоцилизумаб за всеки пациент в центъра преди започването на лечение на пациента. Сертифицираният медицински център за лечение трябва да разполага с достъп до допълнителни дози тоцилизумаб в рамките на 8 часа; в изключителен случай, когато тоцилизумаб не е наличен поради недостиг, вписан в каталога за недостиг на лекарствени продукти на Европейската агенция по лекарствата, да се гарантира, че в центъра са налични подходящи алтернативни мерки за лечение на CRS.

Обучителна програма за пациенти

С цел информирани и пояснение за пациентите относно:

- рисковете от CRS и сериозните неврологични нежелани реакции, свързани с Tecartus
- нуждата от незабавно съобщаване на симптомите на своя лекуващ лекар

- нуждата да останат в близост до мястото, където са получили Tecartus, в продължение на поне 4 седмици след инфузия на Tecartus
- нуждата да носят постоянно със себе си сигналната карта на пациента
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да се охарактеризират допълнително дългосрочната ефикасност и безопасност на Tecartus при възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен (р/р) мантелноклетъчен лимфом (MCL) и възрастни пациенти с р/р остра лимфобластна левкемия (ALL), ПРУ трябва да проведе и представи резултатите от проспективно проучване, въз основа на данните от регистър, съгласно одобрен протокол.	MCL: 31 март 2043 г. ALL: 31 декември 2042 г.

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а.(4) от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да се потвърдят дългосрочната ефикасност и безопасност на Tecartus при възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен MCL и съотношението полза/риск при жени, пациенти в старческа възраст и такива с тежко заболяване, ПРУ трябва да подаде резултатите от проспективно проучване, изследващо ефикасността и безопасността въз основа на данни от същия регистър, използван за охарактеризиране на дългосрочната ефикасност и безопасност на Tecartus, съгласно одобрен протокол.	30 април 2027 г.
За да се потвърдят дългосрочната ефикасност и безопасност на Tecartus при възрастни пациенти с р/р ALL, ПРУ трябва да подаде последващи резултати от клиничното проучване ZUMA-3 (част 1 и част 2).	31 октомври 2024 г.
За да се потвърдят дългосрочната ефикасност и безопасност на Tecartus при възрастни пациенти с р/р ALL, ПРУ трябва да проведе и подаде резултатите от проспективно, наблюдационно проучване, базирано на данни от регистър в съответствие с одобрен протокол.	31 декември 2027 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕТАЛНА КАСЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tecartus 0,4 – 2×10^8 клетки инфузионна дисперсия
брексукабтаген автолевцел (CAR+ жизнеспособни Т клетки)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Автоложни човешки Т клетки, трансдуцирани с ретровирусен вектор, кодиращ анти-CD19 химерен антиген рецептор (CAR).

Този лекарствен продукт съдържа клетки от човешки произход.

Съдържа: 0,4 до 2×10^8 CAR+ жизнеспособни Т-клетки.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: Криостор CS10 (съдържа ДМСО), човешки албумин, натриев хлорид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионна дисперсия

Един стерилен инфузионен сак.

Съдържание: приблизително 68 ml клетъчна дисперсия.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се облъчва.

Смесете внимателно съдържанието на сака, докато се размразява.

НЕ използвайте филтър за левкоцитно изчерпване.

СПРЕТЕ и потвърдете идентичността на пациента преди инфузията.

Преди употреба прочетете листовката.

Само за интравенозно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНО(И) ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я), АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за автоложна употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в парната фаза на течен азот ≤ -150 °C.
Да не се замразява повторно.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа човешки кръвни клетки.
Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за работа с отпадъци от материали с човешки произход.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1492/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Партида:
Идентификационен код на пациента на Kite:
Допълнителен идентификационен код на пациента:
Име на пациента:
Дата на раждане на пациента:
SEC:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ИНФУЗИОНЕН САК

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Tecartus 0,4 – 2×10^8 клетки инфузионна дисперсия
брексукабтаген автолевцел (CAR+ жизнеспособни Т клетки)
Само за интравенозно приложение.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Lot:
Идентификационен код на пациента на Kite:
Допълнителен идентификационен код на пациента:
Име на пациента:
Дата на раждане на пациента:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Съдържание: приблизително 68 ml клетъчна дисперсия.

6. ДРУГО

Само за автоложна употреба.
Проверете идентичността на пациента.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Tecartus 0,4 – 2 × 10⁸ клетки инфузионна дисперсия брексукабтаген автолевцел (CAR+ жизнеспособни Т клетки) [brexucabtagene autoleucel (CAR+ viable T cells)]

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде предупредителна карта за пациента. Прочетете я внимателно и спазвайте указанията в нея.
- Винаги показвайте предупредителната карта за пациента на лекаря или медицинската сестра, когато ги посещавате или при приемане в болница.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Tecartus и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Tecartus
3. Как се прилага Tecartus
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tecartus
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Tecartus и за какво се използва

Tecartus е лекарство за генна терапия, използвано за лечение на мантелноклетъчен лимфом и В-клетъчна остра лимфобластна левкемия при възрастни. Използва се, когато другите лекарства спрат да действат при Вас (рецидивиращо или рефрактерно заболяване). Това лекарство е направено специално за Вас от Ваши собствени бели кръвни клетки, които са модифицирани, и е известно като брексукабтаген автолевцел.

Мантелноклетъчният лимфом и В-клетъчната остра лимфобластна левкемия са ракови заболявания на част от имунната система (защитата на организма). Те повлияват вид бели кръвни клетки, наречени „В-лимфоцити“. При мантелноклетъчен лимфом и В-клетъчна остра лимфобластна левкемия В-лимфоцитите растат по неконтролиран начин и се натрупват в лимфната тъкан, костния мозък или кръвта.

Как действа Tecartus

Белите кръвни клетки се вземат от кръвта Ви и генетично се модифицират, така че да могат да се прицелват в раковите клетки в организма Ви. Когато Tecartus се влее в кръвта Ви, модифицираните бели кръвни клетки ще убият раковите клетки.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Tecartus

Tecartus не трябва да Ви се прилага

- ако сте алергични към някоя от съставките на това лекарство (изброени в точка 6). Ако мислите, че е възможно да сте алергични, попитайте Вашия лекар за съвет.
- ако не може да Ви бъде приложено лекарството за намаляване на броя на белите кръвни клетки в кръвта (*химиотерапия за лимфоцитно изчерпване*) (вижте също точка 3, „Как се прилага Tecartus“).

Предупреждения и предпазни мерки

Tecartus е изготвен от Вашите собствени бели кръвни клетки и трябва да се прилага само на Вас (*автоложна употреба*).

Изследвания и прегледи

Преди да Ви бъде приложен Tecartus, Вашият лекар ще:

- провери Вашите бели дробове, сърце, бъбреци и кръвно налягане.
- следи за признаци на инфекция или възпаление и ще реши дали трябва да бъдете лекувани, преди да Ви бъде приложен Tecartus.
- провери дали Вашият рак се влошава.
- провери за признаци на реакция на присадка спрямо приемателя, каквато често се появява след трансплантация. Това се случва, когато трансплантирани клетки атакуват Вашия организъм, причинявайки симптоми като обрив, гадене, повръщане, диария и кръв в изпражненията.
- изследва кръвта Ви за наличие на пикочна киселина и количеството на ракови клетки в нея. Това ще покаже дали има вероятност да развиете състояние, наречено *тумор лизис синдром*. Възможно е да Ви се дадат лекарства за предотвратяване на състоянието.
- провери за инфекция с вируса на хепатит В, хепатит С или HIV.
- провери дали Ви е правена ваксинация през предишните 6 седмици или планирате такава през следващите няколко месеца.
- провери дали преди сте получили лечение, което се свързва към протеин, наречен CD19.

В някои случаи е възможно да не може да се продължи с планираното лечение с Tecartus. Ако инфузията на Tecartus бъде отложена с повече от 2 седмици, след като сте получили химиотерапия за лимфоцитно изчерпване, може да е необходимо да получите още химиотерапия (вижте също точка 3, „Как се прилага Tecartus“).

След като Ви бъде приложен Tecartus

Незабавно информирайте Вашия лекар или медицинска сестра или потърсете веднага спешна помощ, ако имате някои от следните:

- втрисане, прекомерна умора, слабост, замаяност, главоболие, кашлица, недостиг на въздух, учестено или неправилно сърцебиене, тежко гадене, повръщане или диария, които може да са симптоми на състояние, известно като синдром на освобождаване на цитокини. Измервайте температурата си два пъти дневно в продължение на 3 – 4 седмици след лечението с Tecartus. Ако температурата Ви е висока, незабавно посетете Вашия лекар.
- припадъци, треперене или затруднен говор или неразбираема реч, загуба на съзнание или намалено ниво на съзнание, обърканост или нарушена ориентация, загуба на равновесие или координация.
- треска (напр. температура над 38°C), която може да е симптом на инфекция.
- прекомерна умора, слабост и недостиг на въздух, които може да са симптоми на липса на червени кръвни клетки.
- кървене или по-лесно образуване на синини, които може да са симптоми на ниски нива на клетки в кръвта, познати като тромбоцити.

Ако нещо от изброеното се отнася за Вас (или не сте сигурни), разговаряйте с Вашия лекар или медицинска сестра.

Вашият лекар редовно ще проверява кръвната Ви картина, тъй като броят на кръвните клетки и други кръвни съставки може да се понижи.

Ще бъдете помолени да се включите в регистър за поне 15 години с цел по-добро разбиране на дългосрочната безопасност и ефикасност на Tecartus.

Не дарявайте кръв, органи, тъкани или клетки за трансплантация.

Деца, юноши и млади възрастни

Tecartus не трябва да се използва при деца или юноши на възраст под 18 години или млади възрастни на възраст под 26 години.

Други лекарства и Tecartus

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Преди да Ви бъде приложен Tecartus, информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате някакви лекарства, които отслабват имунната Ви система, като кортикостероиди, тъй като те може да повлияят ефекта на Tecartus.

По-специално, не трябва да Ви се прилагат определени ваксини, наречени живи ваксини:

- в рамките на 6 седмици преди да Ви се приложи кратък курс на химиотерапия (наречена химиотерапия за лимфоцитно изчерпване), която да подготви Вашия организъм за клетките на Tecartus.
- по време на лечението с Tecartus.
- след лечението, докато имунната система се възстановява.

Информирайте Вашия лекар, ако трябва да Ви бъдат направени някакви ваксинации.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложено това лекарство. Причината е, че ефектите на Tecartus при бременни жени и жени, които кърмят, не са известни и то може да навреди на детето, с което сте бременна или което кърмите.

- Ако сте бременна или може да сте забременели след лечение с Tecartus, говорете незабавно с Вашия лекар.
- Преди започване на лечението ще Ви бъде направен тест за бременност. Tecartus трябва да се прилага само ако резултатите показват, че не сте бременна.

Обсъдете евентуална бременност с Вашия лекар, ако сте получавали Tecartus.

Шофиране и работа с машини

Tecartus може да предизвика проблеми като променено или намалено ниво на съзнание, объркваност и гърчове (припадъци) в рамките на 8 седмици след прилагане.

Не шофирайте, не работете с машини и не участвайте в дейности, които изискват да сте бдителни, поне 8 седмици след лечението с Tecartus или докато Вашият лекар Ви каже, че сте се възстановили напълно.

Tecartus съдържа натрий, диметилсулфоксид (ДМСО) и гентамицин

Това лекарство съдържа 300 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки инфузионен сак. Това количество е еквивалентно на 15% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен. Съдържа също ДМСО и гентамицин, които могат да предизвикат тежки реакции на свръхчувствителност.

3. Как се прилага Tecartus

Tecartus винаги ще Ви се прилага от медицински специалист.

- Тъй като Tecartus е приготвен от Ваши собствени бели кръвни клетки, те ще бъдат взети от Вас за приготвяне на лекарството. Вашият лекар ще вземе от Вас известно количество кръв с помощта на катетър, поставен във вена (процедура, наречена левкофереза). Част от Вашите бели кръвни клетки се отделя от кръвта Ви, а останалата част от Вашата кръв се връща във вената Ви. Това може да отнеме 3 до 6 часа и може да се наложи процедурата да бъде повторена.
- Вашите бели кръвни клетки се изпращат до производствен център за приготвяне на Tecartus. Това обикновено отнема 2 до 3 седмици, преди да Ви се приложи терапия с Tecartus, но времето може да варира.

Лекарства, прилагани преди лечение с Tecartus

Няколко дни преди да получите Tecartus, ще Ви бъде приложена химиотерапия за лимфоцитно изчерпване, която ще позволи на модифицираните бели кръвни клетки в Tecartus да се размножат във Вашия организъм след прилагането на лекарството.

В рамките на 30 до 60 минути, преди да Ви бъде приложен Tecartus, е възможно да Ви се прилагат други лекарства. Това е необходимо, за да се предотвратят реакции, свързани с инфузията, и появата на повишена температура. Тези други лекарства може да включват:

- парацетамол.
- антихистамин, като дифенхидрамин.

Как ще Ви се прилага Tecartus

Tecartus винаги ще Ви се прилага от лекар в сертифициран медицински център за лечение.

- Tecartus се прилага като еднократна доза.
- Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви приложи еднократно вливане на Tecartus във вена (интравенозно вливане) в продължение на приблизително 30 минути.
- Tecartus представлява генетично модифицирани Ваши бели кръвни клетки. Вашият медицински специалист, ръководещ лечението, следователно ще предприеме подходящи предпазни мерки (използване на ръкавици и очила), за да се избегне потенциално пренасяне на инфекциозни заболявания, и ще следва местните указания относно работата с отпадъци от материали с човешки произход за почистване или изхвърляне на материалите, които са били в контакт с него.

След като Ви бъде приложен Tecartus

- Трябва да останете в близост до болницата, в която се лекувате, в продължение на поне 4 седмици след лечението с Tecartus. Вашият лекар ще Ви препоръча да посещавате болницата ежедневно в продължение на поне 10 дни и да останете в болницата като пациент през първите 10 дни след лечението с Tecartus. Това се налага, за да може Вашият лекар да провери дали лечението действа и да Ви помогне в случай на поява на странични ефекти.

Ако пропуснете някой от определените часове за посещение, обадете се на Вашия лекар или в центъра за лечение възможно най-скоро, за да пренасрочите часа.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Не се опитвайте сами да лекувате Вашите нежелани реакции.

Tecartus може да предизвика нежелани реакции, които може да са сериозни или животозастрашаващи. **Потърсете спешно медицинска помощ**, ако получите някоя от следните нежелани реакции след инфузията на Tecartus.

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- Повишена температура, втрисане, понижено кръвно налягане, което може да предизвика симптоми като замаяност, примаяване, течност в белите дробове, които може да са тежки и летални (всичките са симптоми на състояние, наречено *синдром на освобождаване на цитокини*).
- Загуба на съзнание или понижено ниво на съзнание, обърканост или загуба на памет поради нарушения на мозъчната функция, затруднен или неясен говор, неволево треперене на част на тялото (*тремор*), припадъци (*гърчове*), внезапна обърканост с възбуда, дезориентация, халюцинация или раздразнителност (*делириум*).
- Повишена температура, втрисане, които може да са признаци на инфекция.

Други възможни нежелани реакции

Другите нежелани реакции са изброени по-долу. Ако тези нежелани реакции станат тежки или сериозни, незабавно кажете на Вашия лекар.

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- Необичайно нисък брой на белите кръвни клетки, което може да увеличи риска от инфекция при Вас.
- Нисък брой на клетките, подпомагащи съсирването на кръвта (*тромбоцитопения*): симптомите може да включват прекомерно или продължително кървене или образуване на синини.
- Високо кръвно налягане.
- Понижаване на броя на червените кръвни клетки (които пренасят кислород): симптомите може да включват прекомерна умора със загуба на енергия.
- Прекомерна умора.
- Учестен или забавен сърдечен ритъм.
- Намаляване на кислорода, достигащ тъканите в тялото: симптомите може да включват промени в цвета на кожата Ви, обърканост, учестено дишане.
- Недостиг на въздух, кашлица.
- Силно кървене.
- Гадене, запек, диария, коремна болка, повръщане.
- Мускулна болка, болка в ставите, болка в костите, болка в крайниците на тялото.
- Липса на енергия или сила, мускулна слабост, затруднено движение, мускулен спазъм.
- Главоболие.
- Бъбречни проблеми, предизвикващи задържане на течности в организма, натрупване на течности в тъкани (*оток*), което може да доведе до повишаване на телното и затруднено дишане.
- Високо ниво на пикочна киселина и захар (глюкоза), наблюдавани при кръвни изследвания.
- Ниски нива на натрий, магнезий, фосфат, калий или калций, наблюдавани при кръвни изследвания.

- Намален апетит, рани в устата.
- Трудно заспиване, тревожност.
- Подуване на крайниците, течност около белите дробове (*плеврален излив*).
- Кожен обрив или кожни проблеми.
- Ниски нива при кръвни изследвания на имуноглобулини, които могат да доведат до инфекции.
- Повишени чернодробни ензими, наблюдавани при кръвни изследвания.
- Болка, по хода на нерви.

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- Ниски нива на албумин наблюдавани при кръвни изследвания.
- Високи нива на билирубин, наблюдавани при кръвни изследвания.
- Неправилен сърдечен ритъм (*аритмия*).
- Загуба на контрол на движения на тялото.
- Сухота в устата, обезводняване, затруднено гълтане.
- Намалено отделяне на урина (поради бъбречните проблеми, описани по-горе).
- Недостиг на въздух (*дихателна недостатъчност*).
- Затруднено дишане, което прави невъзможно да се говори с пълни изречения, кашлица поради течност в белите дробове.
- Повишение на налягането в черепа.
- Кръвни съсиреци: симптомите може да включват болка в гърдите или горната част на гърба, затруднено дишане, изкашляне на кръв или болезнени крампи, подуване на един крак, топла и тъмна кожа около болезнената област.
- Промяна в способността на кръвта да образува съсиреци (*коагулопатия*): симптомите може да включват силно или продължително кървене или образуване на синини.
- Промени в зрението, които затрудняват виждането (*зрително нарушение*).
- Реакции, свързани с инфузията: симптомите включват замаяност или припадък, зачервяване, обрив, сърбеж, повишена температура, задух или повръщане, болка в корема и диария.
- Свръхчувствителност: симптоми, като обрив, уртикария, сърбеж, подуване и анафилаксия.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Tecartus

Посочената по-долу информация е предназначена само за лекари.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на опаковката и инфузионния сак след „Годен до:“ и „EXP“.

Да се съхранява замразено в парната фаза на течен азот ≤ -150 °C до размразяване за употреба. Да не се замразява повторно.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Tecartus

Активно вещество: брексукабтаген автолевцел ($0,4 - 2 \times 10^8$ клетки инфузионна дисперсия). Всеки единичен сак за конкретен пациент съдържа дисперсия на анти-CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки в приблизително 68 ml за таргетна доза 2×10^6 анти-CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки/kg при пациенти с мантелноклетъчен лимфом и таргетна доза 1×10^6 анти-CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки/kg при пациенти с В-клетъчна прекурсорна остра лимфобластна левкемия. Други съставки (помощни вещества): криостор CS10 (съдържа ДМСО), натриев хлорид, човешки албумин. Вижте точка 2 „Tecartus съдържа натрий, диметил сулфоксид (ДМСО) и остатъчен гентамицин“.

Това лекарство съдържа генетично модифицирани човешки кръвни клетки.

Как изглежда Tecartus и какво съдържа опаковката

Tecartus е бистра до непрозрачна, бяла до червена инфузионна дисперсия, доставена в инфузионен сак, индивидуално опакован в метална касета. Единичният инфузионен сак съдържа приблизително 68 ml клетъчна дисперсия.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

<----->

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Важно е да прочетете цялото съдържание на тази процедура преди приложение на Tecartus.

Предпазни мерки преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Tecartus трябва да се транспортира в лечебното заведение в затворени, устойчиви на счупване и протичане опаковки.

Този лекарствен продукт съдържа човешки кръвни клетки. Медицинските специалисти, които работят с Tecartus трябва да вземат подходящи предпазни мерки (да носят ръкавици и предпазни очила), за да се избегне потенциално предаване на инфекциозни заболявания.

Работните повърхности и материали, които потенциално са били в контакт с Tecartus, трябва да бъдат деконтаминирани с подходящо дезинфекциращо средство в съответствие с местните указания за работа с отпадъци от материал от човешки произход.

Приготвяне преди приложение

- Проверете дали идентичността (ИД) на пациента съвпада с идентификаторите на пациента върху металната касета на Tecartus.
- Инфузионният сак с продукта Tecartus не трябва да се изважда от металната касета, ако информацията за конкретния пациент върху етикета не съвпада с пациента, за когото е предназначен продуктът.
- След потвърждаване на ИД на пациента, извадете инфузионния сак от металната касета.
- Проверете дали информацията за пациента върху етикета на касетата съвпада с тази върху етикета на сака.
- Проверете инфузионния сак за нарушаване на целостта на контейнера преди размразяване. Ако сакът е повреден, спазвайте местните указания за работа с отпадъци от материал с човешки произход (или незабавно се свържете с Kite).

Размразяване

- Поставете инфузионния сак вътре във втори сак.
- Размразете Tecartus при температура приблизително 37°C, като се използва или водна баня, или метод на сухо размразяване, докато в инфузионния сак няма видима твърда фаза. Размесете внимателно съдържанието на сака, за да се хомогенизира клетъчният материал. Ако остават видими клетъчни агрегати, продължете да размесвате внимателно съдържанието на сака. Малките клетъчни агрегати трябва да се отстранят чрез внимателно ръчно размесване. Tecartus не трябва да се мие, подлага на центрофугиране и/или ресуспендиране в нова среда преди инфузия. Размразяването трябва да отнеме приблизително от 3 до 5 минути.
- След размразяване Tecartus е стабилен при стайна температура (20 °C до 25 °C) до 3 часа. Инфузията трябва да бъде започната в рамките на 30 минути след завършването на размразяването.

НЕ използвайте филтър за левкоцитно изчерпване.

Приложение

- Лекарството трябва да се прилага в сертифициран медицински център от лекар(и) с опит в лечението на хематологични злокачествени заболявания и обучен(и) за приложение на Tecartus и грижи за пациенти, лекувани с Tecartus.
- Уверете се, че поне 1 доза тоцилизумаб на пациент и оборудване за спешна помощ са налични преди инфузия и по време на периода на възстановяване. Болниците и свързаните центрове трябва да разполагат с достъп до допълнителна доза тоцилизумаб в

рамките на 8 часа от всяка предходна доза. В изключителен случай, когато тоцилизумаб не е наличен поради недостиг, вписан в каталога за недостиг на лекарствени продукти на Европейската агенция по лекарствата, уверете се, че на място са налични подходящи алтернативни мерки вместо тоцилизумаб за лечение на CRS.

- Идентичността на пациента трябва да съвпада с идентификаторите на пациента върху инфузионния сак.
- Tecartus е само за автоложна употреба.
- Tecartus трябва да се приложи като интравенозна инфузия като се използват несъдържащи латекс инфузионни системи без използване на филтър за левкоцитно изчерпване в рамките на 30 минути или чрез гравитационно вливане или перисталтична помпа.
- Разклащайте внимателно сака по време на инфузията за предотвратяване на слепване на клетките. Трябва да се влее цялото съдържание на инфузионния сак.
- Трябва да се използва стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) (0,154 mmol натрий на ml) за напълване на системата преди инфузията и за промиването им след това. Когато се влее целият обем на Tecartus, инфузионният сак трябва да се промие чрез напълване с 10 до 30 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за да се гарантира, че на пациента са влети възможно най-много клетки.

Предпазни мерки, които да се предприемат при изхвърляне на лекарствения продукт

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчни материали, които са били в контакт с Tecartus (твърди и течни отпадъци), трябва да се третират и изхвърлят като потенциални инфекциозни отпадъци в съответствие с местните указания относно работата с материал от човешки произход.

Случайна експозиция

При случайна експозиция трябва да се спазват местните указания при случайна експозиция, което може да включва измиване на замърсената кожа, отстраняване на замърсени дрехи. Работните повърхности и материали, които потенциално са били в контакт с Tecartus, трябва да бъдат деконтаминирани с подходящо дезинфекциращо средство.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА
НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за брексукабтаген автолевцел, научните заключения на PRAC са, както следва:

С оглед на наличните данни за синдром на невротоксичност, свързана с имунни ефекторни клетки (ICANS) от клинични изпитвания, литературата, спонтанни съобщения, PRAC счита, че причинно-следствената връзка между брексукабтаген автолевцел и ICANS най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация за продукти, съдържащи брексукабтаген автолевцел, трябва да бъде съответно изменена.

След като разгледа препоръката на PRAC, СМНР се съгласява с общите научни заключения и основанията за препоръката на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за брексукабтаген автолевцел СМНР счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) брексукабтаген автолевцел, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

СМНР препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.