

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tecartus $0,4-2 \times 10^8$ celler infusionsvätska, dispersion

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

Tecartus (brexukabtagen-autoleucel) är en genetiskt modifierad autolog cellbaserad produkt som innehåller T-celler som transducerats *ex vivo* med hjälp av en retroviral vektor som uttrycker en anti-CD19 chimär antigenreceptor (CAR) som består av ett murint anti-CD19 ScFv-antikroppsfragment som är kopplat till samstimulerande CD28-domän och CD3-zetasignaldomän.

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Mantelcellslymfom

Varje patientspecifik infusionspåse av Tecartus innehåller brexukabtagen autoleucel i en batchberoende koncentration av autologa T-celler som är genetiskt modifierade för att uttrycka en anti-CD19 chimär antigenreceptor (CAR-positiva, viabla T-celler). Läkemedlet är förpackat i en infusionspåse totalt innehållande en celldispersion för infusion av en måldos på 2×10^6 anti-CD19, CAR-positiva, viabla T-celler/kg kroppsvikt (intervall: $1 \times 10^6-2 \times 10^6$ celler/kg), högst 2×10^8 anti-CD19, CAR-positiva, viabla T-celler suspenderade i en Cryostor CS10-lösning.

Varje infusionspåse innehåller cirka 68 ml dispersion för infusion

Akut lymfatisk leukemi

Varje patientspecifik infusionspåse av Tecartus innehåller brexukabtagen-autoleucel i en batchberoende koncentration av autologa T-celler som är genetiskt modifierade för att uttrycka en anti-CD19 chimär antigenreceptor (CAR-positiva, viabla T-celler). Läkemedlet är förpackat i en infusionspåse totalt innehållande en celldispersion för infusion av en måldos på 1×10^6 anti-CD19 CAR-positiva, viabla T-celler/kg kroppsvikt, med maximalt 1×10^8 anti CD19 CAR-positiva, viabla T-celler suspenderade i en Cryostor CS10-lösning.

Varje infusionspåse innehåller cirka 68 ml dispersion för infusion.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 300 mg natrium.

Varje dos innehåller 0,05 ml dimetylsulfoxid (DMSO) per ml Tecartus.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, dispersion.

En klar till opak, vit till röd dispersion.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Mantelcellslymfom

Tecartus är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL) efter två eller fler linjers systemisk behandling med bland annat en Brutons tyrosinkinashämmare (BTK-hämmare).

Akut lymfatisk leukemi

Tecartus är indicerat för behandling av vuxna patienter 26 år och äldre med recidiverande eller refraktär B-cellsprekursor akut lymfatisk leukemi (ALL).

4.2 Dosering och administreringsätt

Tecartus måste administreras på en kvalificerad behandlingsenhet av en läkare som har erfarenhet av behandling av hematologiska maligniteter och är utbildad i administrering och hantering av patienter som behandlas med Tecartus. Minst 1 dos av tocilizumab för användning vid cytokinfrisättningssyndrom (cytokine release syndrome, CRS) samt akututrustning måste vara tillgänglig när infusionen inleds. Den kvalificerade behandlingsenheten måste ha tillgång till ytterligare en dos tocilizumab inom 8 timmar från varje föregående dos. Om tocilizumab i undantagsfall inte är tillgängligt på grund av en restsituation som är listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restsituationer, måste lämpliga alternativa åtgärder i stället för tocilizumab finnas tillgängliga för att behandla CRS innan infusion inleds.

Dosering

Tecartus är endast avsett för autolog användning (se avsnitt 4.4).

Mantelcellslymfom

Behandlingen består av en engångsdos för infusion innehållande en dispersion för infusion av CAR-positiva, viabla T-celler i en behållare. Måldosen är 2×10^6 CAR-positiva, viabla T-celler per kg kroppsvikt (intervall: 1×10^6 – 2×10^6 celler/kg), med högst 2×10^8 CAR-positiva, viabla T-celler för patienter som väger 100 kg och över.

Det rekommenderas att Tecartus infunderas 3-14 dagar efter slutförd lymfocytreducerande kemoterapi för MCL-patienter. Tillgängligheten av läkemedlet måste bekräftas innan lymfocytreducerande regim påbörjas.

Förbehandling (lymfocytreducerande kemoterapi) för MCL-patienter

- En lymfocytreducerande kemoterapiregim, bestående av cyklofosamid 500 mg/m^2 och fludarabin 30 mg/m^2 , ska administreras innan Tecartus infunderas. De rekommenderade dagarna är den 5:e, 4:e och 3:e dagen före infusion av Tecartus.

Akut lymfatisk leukemi

Behandlingen består av en engångsdos för infusion innehållande en dispersion för infusion av CAR-positiva, viabla T-celler i en behållare. Måldosen är 1×10^6 CAR-positiva viabla T-celler per kg kroppsvikt, med högst 1×10^8 CAR-positiva, viabla T-celler för patienter som väger 100 kg och över.

Tecartus rekommenderas att infunderas 2 till 14 dagar efter avslutad lymfocytreducerande kemoterapi för ALL-patienter. Tillgängligheten av behandlingen måste bekräftas innan den lymfocytreducerande behandlingen påbörjas.

Förbehandling (lymfocytreducerande kemoterapi) för ALL-patienter

En lymfocytreducerande kemoterapi-regim bestående av cyklofosamid 900 mg/m² under 60 minuter måste administreras innan infusion av Tecartus. Detta rekommenderas den 2:a dagen före infusion av Tecartus. Fludarabin 25 mg/m² under 30 minuter måste administreras innan Tecartus infunderas. De rekommenderade dagarna är den 4:e, 3:e och 2:a dagen före infusion av Tecartus.

Mantelcellslymfom och akut lymfatisk leukemi

Premedicinering

- För att minimera risken för akuta infusionsreaktioner rekommenderas det att patienten premedicinerar med paracetamol 500–1 000 mg oralt och difenhydramin 12,5–25 mg intravenöst eller oralt (eller motsvarande), cirka 1 timme innan infusionen.
- Profylaktisk användning av systemiska kortikosteroider rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Övervakning före infusion

- I vissa riskpatientgrupper kan en fördröjning av Tecartus-infusionen vara indicerad (se avsnitt 4.4 - Skäl att fördröja behandlingen).

Övervakning efter infusion

- Patienter måste övervakas dagligen under de första 10 dagarna efter infusion, för tecken och symtom på potentiellt CRS, neurologiska biverkningar och andra toxiciteter. Läkare bör överväga inläggning på sjukhus under de första 10 dagarna efter infusionen eller vid de första tecknen eller symtomen på CRS och/eller neurologiska biverkningar.
- Efter de första 10 dagarna efter infusionen ska patienten övervakas enligt läkarens bedömning.
- Patienterna måste instrueras att stanna kvar i närheten av/inom 2 timmars reseavstånd från en kvalificerad behandlingsenhet i minst 4 veckor efter infusionen.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för patienter ≥ 65 år.

Patienter som är seropositiva för hepatit B-virus (HBV), hepatit C-virus (HCV) eller humant immunbristvirus (HIV)

Erfarenhet av tillverkning av Tecartus för patienter med positivt provsvar på HIV-test eller med aktiv HBV-infektion eller aktiv HCV-infektion saknas. Nyttariskförhållandet för Tecartus i denna population har därför ännu inte fastställts.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Tecartus för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Tecartus är endast avsett för intravenöst bruk.

Tecartus får inte bestrålas. Använd INTE leukocytreducerande filter.

Före administrering måste det säkerställas att patientens identitet (ID) motsvarar den unika patientinformationen på infusionspåsen och på kassetten med Tecartus.

Administrering

- Ett leukocytreducerande filter får inte användas.
- Tocilizumab och akututrustning måste finnas tillgängliga före infusion och under övervakningsperioden. Om tocilizumab i undantagsfall inte är tillgängligt på grund av en restsituation som är listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restsituationer, måste

lämpliga alternativa åtgärder i stället för tocilizumab finnas tillgängliga för att behandla CRS innan infusion inleds.

- Endast för autolog användning, verifiera att patient-ID motsvarar de patientidentifierande uppgifterna på Tecartus-påsen.
- När infusions slangarna har förberetts ("primats"), infundera hela innehållet i Tecartus-påsen inom 30 minuter med antingen gravitation eller med en peristaltisk pump.

För detaljerade anvisningar om beredning, administrering, oavsiktlig exponering och kassering av Tecartus, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kontraindikationer mot den lymfocytreducerande kemoterapin måste beaktas.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

Kraven på spårbarhet för cellbaserade läkemedel för avancerad terapi måste tillämpas. För att säkerställa spårbarheten måste produktens namn och tillverkningsnummer samt den behandlade patientens namn sparas i 30 år.

Autolog användning

Tecartus är endast avsett för autolog användning och får under inga omständigheter administreras till andra patienter. Före infusion måste patientens identitet motsvara patientens ID-nummer på infusionspåsen och kassetten med Tecartus. Infundera inte Tecartus om informationen på den patientspecifika kassetetiketten inte stämmer överens med den avsedda patientens identitet.

Allmänt

Varningar och försiktighetsåtgärder vad gäller den lymfocytreducerande kemoterapin måste tas i beaktande.

Övervakning efter infusion

Patienter måste övervakas dagligen under de första 10 dagarna efter infusion, för tecken och symtom på potentiellt CRS, neurologiska biverkningar och andra toxiciteter. Läkare bör överväga inläggning på sjukhus under de första 10 dagarna efter infusionen eller vid de första tecknen eller symtomen på CRS och/eller neurologiska biverkningar. Efter de första 10 dagarna efter infusionen ska patienten övervakas enligt läkarens bedömning.

Patienterna ska få anvisning om att stanna i närheten av en kvalificerad behandlingsenhet i minst 4 veckor efter infusionen och att omedelbart uppsöka läkare om tecken eller symtom på CRS eller neurologiska biverkningar uppstår. Övervakning av vitala tecken och organfunktioner måste övervägas beroende på reaktionens svårighetsgrad.

Skäl att fördröja behandlingen

På grund av riskerna som förknippas med Tecartus-behandling måste infusionen skjutas upp om en patient har något av följande tillstånd:

- Kvarstående allvarliga biverkningar (i synnerhet lungreaktioner, hjärtreaktioner eller hypotoni) inklusive biverkningar från föregående kemoterapier.

- Aktiv okontrollerad infektion eller inflammatorisk sjukdom.
- Aktiv transplantat-mot-värd-sjukdom (graft-versus-host disease, GVHD).

I vissa fall kan behandlingen skjutas upp efter administreringen av den lymfocytreducerande kemoterapin. Om infusionen skjuts upp i mer än 2 veckor efter det att patienten har fått den lymfocytreducerande kemoterapin måste den lymfocytreducerande kemoterapin administreras på nytt (se avsnitt 4.2).

Serologiska tester

Screening för HBV, HCV och hiv måste utföras före insamling av celler för framställning av Tecartus (se avsnitt 4.2).

Donation av blod, organ, vävnader och celler

Patienter som behandlas med Tecartus får inte donera blod, organ, vävnader eller celler för transplantation.

Aktivt lymfom i centrala nervsystemet (CNS)

Det finns ingen erfarenhet av användning av detta läkemedel till patienter med aktivt CNS-lymfom, definierat som hjärnmetastaser som bekräftats med bilddiagnostik. Asymptomatiska patienter med ALL och maximalt CNS-2-sjukdom (definierad som <5/mikroliter vita blodkroppar i cerebrospinalvätska samt närvaro av lymfoblaster) utan kliniskt uppenbara neurologiska förändringar behandlades med Tecartus, men data är begränsade i denna population. Nyttariskförhållandet för Tecartus i dessa populationer har därför inte fastställts.

Samtidig sjukdom

Patienter med tidigare eller aktiv CNS-sjukdom eller nedsatt njur-, lever-, lung- eller hjärtfunktion, uteslöts ur studierna. Dessa patienter är sannolikt mer känsliga för följderna av de biverkningar som beskrivs nedan och kräver särskild uppmärksamhet.

Cytokinfrisättningssyndrom

Nästan alla patienter upplevde någon form av CRS. Svår CRS, vilket kan vara dödlig, observerades med Tecartus. Mediantiden till debuten var 3 dagar (intervall: 1–13 dagar). Patienterna måste övervakas noggrant med avseende på tecken eller symtom på sådana biverkningar, såsom hög feber, hypotoni, hypoxi, frossa, takykardi och huvudvärk (se avsnitt 4.8). CRS ska behandlas enligt läkares bedömning, baserat på patientens kliniska bild och i enlighet med behandlingsalgoritmen för CRS som anges i tabell 1.

För diagnos av CRS måste alternativa orsaker till systemisk inflammatorisk reaktion uteslutas, inklusive infektion.

Hantering av cytokinfrisättningssyndrom som är förknippat med Tecartus

Innan en Tecartus-infusion inleds måste minst 1 dos tocilizumab (en interleukin-6 (IL-6)-receptorhämmare) per patient finnas på plats och vara tillgänglig för administrering. Den kvalificerade behandlingsenheten måste ha tillgång till ytterligare en dos tocilizumab inom 8 timmar från varje föregående dos. Om tocilizumab i undantagsfall inte är tillgängligt på grund av en restsituation som är listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restsituationer, måste behandlingsenheten ha tillgång till lämpliga alternativa åtgärder i stället för tocilizumab för att kunna behandla CRS.

Behandlingsalgoritmer har utvecklats för att lindra vissa av de CRS-symtom som patienter som står på Tecartus upplever. Dessa inkluderar användning av tocilizumab eller tocilizumab och kortikosteroider, vilka sammanfattas i tabell 1. Patienter som får CRS av grad 2 eller högre (t.ex. hypotoni som inte svarar på vätskebehandling, eller hypoxi som kräver extra syrgas) måste övervakas med kontinuerlig

hjärtelemetri och pulsoximetri. För patienter som får svår CRS ska en undersökning med ultraljud övervägas för bedömning av hjärtfunktionen. Vid svår eller livshotande CRS ska understödande intensivvård övervägas.

Cytokinfrisättningsyndrom har förknippats med slutorgandysfunktion (t.ex. lever, njure, hjärta och lungor). Dessutom kan förvärring av underliggande organpatologier förekomma vid CRS. Patienter med medicinskt signifikant hjärt dysfunktion måste behandlas enligt gängse riktlinjer för intensivvård och åtgärder såsom ekokardiografi ska övervägas. I vissa fall kan ett makrofagaktiverande syndrom (MAS) och hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH) uppstå i samband med ett cytokinfrisättningsyndrom.

Utvärdering för hemofagocyterande lymfohistiocytos/makrofagaktiverande syndrom (HLH/MAS) ska övervägas hos patienter med svår eller icke-responsiv CRS.

Tecartus fortsätter att expandera och är persistent efter administrering av tocilizumab och kortikosteroider. Tumörnekrosfaktor (TNF)-antagonister rekommenderas inte för behandling mot Tecartus-associerat CRS.

Tabell 1 Vägledning om gradering och hantering av CRS

CRS-grad (a)	Tocilizumab	Kortikosteroider
Grad 1 Symtomen kräver endast symtomatisk behandling (t.ex. feber, illamående, trötthet, huvudvärk, myalgi, diffust obehag).	Om ingen förbättring sker efter 24 timmar ska tocilizumab 8 mg/kg administreras intravenöst under 1 timme (överskrid inte 800 mg).	Ej tillämpligt
Grad 2 Symtomen kräver och svarar på måttlig intervention. Syrekrav på mindre än 40 % FiO ₂ eller hypotoni som svarar på vätska eller låg dos av en vasopressor eller Grad 2 organtoxicitet (b).	Administrera tocilizumab (c) 8 mg/kg intravenöst under 1 timme (får inte överskrida 800 mg). Upprepa tocilizumab var 8:e timme vid behov om patienten inte svarar på intravenös vätska eller ökad extra syrgas. Begränsa till högst 3 doser inom en 24-timmarsperiod; totalt högst 4 doser om ingen klinisk förbättring av tecken och symtom på CRS sker. Om inget behandlingssvar erhålls efter den andra dosen av tocilizumab eller efterföljande doser ska alternativa behandlingsåtgärder mot CRS övervägas. Vid förbättring ska tocilizumab sättas ut.	Hantera enligt Grad 3 om ingen förbättring inom 24 timmar efter insättande av tocilizumab. Om förbättring sker ska kortikosteroiderna gradvis sättas ut och behandla som vid grad 1.
Grad 3 Symtomen kräver och svarar på aggressiv intervention. Syrgaskrav som är större än eller lika med 40 % FiO ₂ eller mer, eller hypotoni som kräver en hög dos av en eller flera vasopressorer, eller Grad 3 organtoxicitet eller Grad 4 transaminiter.	Enligt grad 2	Administrera metylprednisolon 1 mg/kg intravenöst två gånger dagligen eller motsvarande dexametason (t.ex. 10 mg intravenöst var 6:e timme) tills symtomen är av grad 1. Kortikosteroiderna sätts sedan gradvis ut. Vid förbättring, behandla som vid grad 2. Om ingen förbättring sker, hantera som grad 4.

CRS-grad (a)	Tocilizumab	Kortikosteroider
Grad 4 Livshotande symtom. Kräver ventilatorstöd eller kontinuerlig venovenös hemodialys eller Grad 4 organtoxicitet (exklusive transaminiter).	Enligt grad 2	Administrera 1000 mg metylprednisolon intravenöst dagligen i 3 dagar. Om förbättring ses ska kortikosteroiderna gradvis sättas ut och symtomen behandlas som vid grad 3. Om ingen förbättring sker ska andra immunsuppressiva läkemedelsalternativ övervägas.

(a) Lee et al 2014.

(b) Se Tabell 2 för hantering av neurologiska biverkningar.

(c) Se produktresumén för tocilizumab för ytterligare information.

Neurologiska biverkningar

Allvarliga neurologiska biverkningar, även känt som immuneffektorcellsassocierat neurotoxicitetssyndrom (ICANS), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har observerats hos patienter som fått behandling med Tecartus. Mediantiden till debut var 7 dagar (intervall: 1 till 262 dagar) efter infusion av Tecartus (se avsnitt 4.8).

Patienter som får grad 2 eller högre neurologisk toxicitet/ICANS måste övervakas med kontinuerlig hjärtelemetri och pulsoximetri. Intensivvård med understödjande behandling för svår eller livshotande neurologisk toxicitet/ICANS ska tillhandahållas. Icke-sederande antiepileptiska läkemedel ska övervägas enligt vad som indiceras kliniskt för biverkningar av grad 2 eller högre.

Behandlingsalgoritmer har utvecklats för att lindra de neurologiska biverkningarna som patienter som står på Tecartus upplever. Dessa inkluderar användning av tocilizumab (vid samtidigt CRS) och/eller kortikosteroider för måttliga, allvarliga eller livshotande neurologiska biverkningar som sammanfattas i Tabell 2.

Tabell 2 Vägledning om gradering och hantering av neurologiska biverkningar/ICANS

Graderingsbedömning	Samtidigt CRS	Inget samtidigt CRS
Grad 2	Administrera tocilizumab enligt tabell 1 för hantering av CRS av grad 2. Om ingen förbättring inom 24 timmar efter att tocilizumab satts in, administrera dexametason 10 mg intravenöst var 6:e timme tills symtomen är grad 1 eller lägre, och trappa sedan ned kortikosteroiderna. Vid förbättring ska tocilizumab sättas ut. Om det fortfarande inte sker någon förbättring, behandla som vid grad 3.	Administrera dexametason 10 mg intravenöst var 6:e timme tills symtomen är grad 1 eller lägre. Om förbättring sker ska kortikosteroiderna gradvis sättas ut.
	Överväg icke-sederande antiepileptiska läkemedel (t.ex. levetiracetam) för krampprofylax.	

Graderingsbedömning	Samtidigt CRS	Inget samtidigt CRS
Grad 3	Administrera tocilizumab enligt tabell 1 för hantering av CRS av grad 2. Administrera även dexametason 10 mg intravenöst med den första dosen tocilizumab och upprepa dosen var 6:e timme. Fortsätt att använda dexametason tills symtomen är grad 1 eller lägre och sedan sätts kortikosteroiderna gradvis ut. Om förbättring sker ska tocilizumab sättas ut och symtomen behandlas som vid grad 2. Om ingen förbättring sker, behandla som vid grad 4.	Administrera dexametason 10 mg intravenöst var 6:e timme. Fortsätt att använda dexametason tills symtomen är grad 1 eller lägre och sedan sätts kortikosteroiderna gradvis ut. Om ingen förbättring sker, behandla som vid grad 4.
	Överväg icke-sederande antiepileptiska läkemedel (t.ex. levetiracetam) för krampprofylax.	
Grad 4	Administrera tocilizumab enligt tabell 1 för hantering av CRS av grad 2. Administrera 1000 mg metylprednisolon intravenöst per dag med den första dosen av tocilizumab, och fortsätt med 1000 mg metylprednisolon intravenöst per dag i 2 dagar. Vid förbättring, hantera som vid grad 3. Om ingen förbättring sker ska andra immunsuppressiva läkemedelsalternativ övervägas.	Administrera 1000 mg metylprednisolon intravenöst dagligen i 3 dagar. Vid förbättring, hantera som vid grad 3. Om ingen förbättring sker ska andra immunsuppressiva läkemedelsalternativ övervägas.
	Överväg icke-sederande antiepileptiska läkemedel (t.ex. levetiracetam) för krampprofylax.	

Infektioner och febril neutropeni

Allvarliga infektioner som kan vara livshotande har observerats mycket ofta med Tecartus (se avsnitt 4.8).

Patienterna måste övervakas med avseende på tecken och symptom på infektion, före, under och efter infusion, och behandlas på lämpligt sätt. Profylaktisk antibiotika måste administreras enligt rådande riktlinjer.

Febril neutropeni har observerats hos patienter efter Tecartus-infusion (se avsnitt 4.8) och kan förekomma samtidigt med CRS. I händelse av febril neutropeni, utvärdera för infektion och behandla med bredspektrumantibiotika, vätskor och annan stödjande vård såsom är medicinskt indikerat.

Livshotande och dödliga opportunistiska infektioner, inklusive disseminerad mykos och reaktivering av virusinfektion (t.ex. HHV-6 och progressiv multifokal leukoencefalopati) har rapporterats hos patienter som står på immunsupprimerande behandling. Möjligheten att dessa infektioner föreligger ska tas i beaktande för patienter som drabbas av neurologiska biverkningar och lämpliga diagnostiska bedömningar måste genomföras.

Virusreakivering

Virusreakivering, t.ex. reaktivering av hepatit B-virus (HBV), kan uppstå hos patienter som behandlas med läkemedel som verkar på B-cellerna och kan leda till fulminant hepatit, leversvikt och dödsfall.

Långvariga cytopenier

Patienter kan uppvisa cytopeni i flera veckor efter lymfocytreducerande kemoterapi och Tecartus-infusionen, och måste behandlas enligt gällande praxis. Långvariga cytopenier av grad 3 eller högre

var mycket vanligt förekommande efter Tecartus-infusion, och inkluderade trombocytopeni, neutropeni och anemi (se avsnitt 4.8). Efter Tecartus-infusionen måste patientens blodvärden övervakas.

Hypogammaglobulinemi

B-cellsaplasi som leder till hypogammaglobulinemi kan förekomma hos patienter som får behandling med Tecartus. Hypogammaglobulinemi har observerats mycket ofta hos patienter som behandlats med Tecartus (se avsnitt 4.8). Hypogammaglobulinemi gör patienterna infektionsbenägna. Immunglobulinnivåerna bör övervakas efter behandling med Tecartus, och hanteras enligt försiktighetsåtgärder för infektion, antibiotikaproylax samt, vid återkommande infektioner, med immunglobulinsättning. Dessa läkemedel måste användas enligt gällande praxis.

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi, kan uppstå på grund av dimetylsulfoxid eller rester av gentamicin i Tecartus.

Sekundära maligniteter

Patienter som behandlas med Tecartus kan utveckla sekundära maligniteter. Patienterna måste kontrolleras under resten av livet avseende sekundära maligniteter. Om en sekundär malignitet skulle uppstå, kontakta företaget för anvisningar om patientprover som ska samlas in för testning.

Tumörlyssyndrom (TLS)

TLS, som kan vara allvarligt, har ibland observerats. För att minimera risken för TLS ska patienter med förhöjd urinsyra eller hög tumörbörda få allopurinol eller en annan profylax före Tecartus-infusion. Tecken och symtom på TLS måste övervakas och hanteras enligt gällande riktlinjer.

Tidigare stamcellstransplantation och transplanterat-mot-värd-sjukdom

Det rekommenderas inte att patienter som har genomgått en allogen stamcellstransplantation och lider av aktiv akut eller kronisk transplanterat-mot-värd-sjukdom får behandlingen, eftersom det finns risk för att Tecartus förvärrar transplanterat-mot-värd-sjukdomen.

Tidigare behandling med anti-CD19-terapi

Tecartus rekommenderas inte om patienten har återfallit i CD19-negativ sjukdom efter föregående anti-CD19-behandling.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller 300 mg natrium per infusion, motsvarande 15 % av det av WHO rekommenderade maximala dagliga intaget på 2 g natrium för en vuxen.

Långtidsuppföljning

Patienterna planeras skrivas in i ett register och kommer att följas i registret i syfte att få bättre kunskap om den långsiktiga säkerheten och effekten för Tecartus.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Profylaktisk användning av systemiska kortikosteroider kan påverka Tecartusaktiviteten. Profylaktisk användning av systemiska kortikosteroider rekommenderas därför inte innan infusion (se avsnitt 4.2).

Administrering av kortikosteroider enligt riktlinjerna för behandling vid toxicitet påverkar inte ökningen av CAR-T-cellerna och deras överlevnad.

Levande vacciner

Säkerheten vid immunisering med levande virala vacciner under eller efter Tecartus-behandling har inte studerats. Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas inte vaccinering med levande virusvacciner under minst 6 veckor före start av lymfocytreducerande kemoterapi, under Tecartus-behandling, och tills immunåterhämtning efter behandlingen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/preventivmedel hos män och kvinnor

Graviditetsstatus hos fertila kvinnor måste verifieras innan Tecartus-behandling sätts in.

Se produktinformationen för lymfocytreducerande kemoterapi för information om behovet av effektiva preventivmetoder för patienter som får lymfocytreducerande kemoterapi.

Det finns inte tillräckligt med exponeringsdata för att kunna ge rekommendationer om hur länge preventivmedel ska användas efter behandling med Tecartus.

Graviditet

Det finns inga tillgängliga data från användningen av Tecartus till gravida kvinnor. Inga djurstudier om reproduktions- och utvecklingstoxicitet har utförts med Tecartus för att bedöma om det kan orsaka fosterskador när det administreras till en gravid kvinna (se avsnitt 5.3).

Det är inte känt om Tecartus kan överföras till fostret. Baserat på verkningsmekanismen kan de transducerade cellerna, om de passerar placenta, orsaka fostertoxicitet, inklusive B-cellslymfocytopeni. Därför rekommenderas inte Tecartus för kvinnor som är gravida, eller för fertila kvinnor som inte använder en effektiv preventivmetod. Gravida kvinnor måste informeras om de potentiella riskerna för fostret. Graviditet efter Tecartus-infusion måste diskuteras med den behandlande läkaren.

Bedömning av immunglobulinnivåer och B-celler hos nyfödda barn till mödrar som behandlats med Tecartus måste övervägas.

Amning

Det är okänt om Tecartus utsöndras i bröstmjolk eller överförs till barn som ammas. Ammande kvinnor måste underrättas om den potentiella risken för barn som ammas.

Fertilitet

Inga kliniska data om effekten av Tecartus på fertiliteten finns tillgängliga. Effekter på manlig och kvinnlig fertilitet har inte utvärderats i djurstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tecartus har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

På grund av potentialen för neurologiska biverkningar, inklusive förändrat mentalt tillstånd eller krampanfall, får patienter inte köra eller använda tunga eller potentiellt farliga maskiner tills minst 8 veckor efter infusion eller tills neurologiska biverkningar har upphört.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Mantelcellslymfom

Säkerhetsuppgifterna som beskrivs i detta avsnitt avspeglar exponeringen för Tecartus i ZUMA-2, en fas 2-studie där totalt 82 patienter med recidiverat/refraktärt MCL fick en enkeldos CAR-positiva, livsdugliga T-celler (2×10^6 eller $0,5 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-celler/kg) baserat på en rekommenderad dos som var viktbaserad.

De mest betydande och vanligast förekommande biverkningarna var CRS (91 %), infektioner (55 %) och encefalopati (51 %).

Allvarliga biverkningar förekom hos 56 % av patienterna. De vanligaste allvarliga biverkningarna inkluderade encefalopati (26 %), infektioner (28 %) och cytokinfrisättningsyndrom (15 %).

Biverkningar av grad 3 eller högre rapporterades hos 67 % av patienterna. De vanligaste icke hematologiska biverkningarna av grad 3 eller högre inkluderade infektioner (34 %) och encefalopati (24 %). De vanligaste hematologiska biverkningarna av grad 3 eller högre var neutropeni (99 %), leukopeni (98 %), lymfocytopeni (96 %), trombocytopeni (65 %) och anemi (56 %).

Akut lymfatisk leukemi

Säkerhetsuppgifterna som beskrivs i detta avsnitt avspeglar exponeringen för Tecartus i ZUMA-3, en fas 1/2-studie där totalt 100 patienter med recidiverande eller refraktär B-cellsprekursor ALL fick en enkeldos CAR-positiva, viabla T-celler ($0,5 \times 10^6$, 1×10^6 eller 2×10^6 anti-CD19 CAR T-celler/kg) baserat på en rekommenderad dos som var viktbaserad.

De mest betydande och vanligast förekommande biverkningarna var CRS (91 %), encefalopati (57 %) och infektioner (41 %).

Allvarliga biverkningar förekom hos 70 % av patienterna. De vanligaste allvarliga biverkningarna inkluderade CRS (25 %), infektioner (22 %) och encefalopati (21 %).

Biverkningar av grad 3 eller högre rapporterades hos 76 % av patienterna. De vanligaste icke-hematologiska biverkningarna av grad 3 eller högre inkluderade infektioner (27 %), CRS (25 %) och encefalopati (22 %).

Lista med biverkningar i tabellform

De biverkningar som beskrivs i detta avsnitt identifierades hos totalt 182 patienter som exponerades för Tecartus i två multicenter kliniska nyckelstudier, ZUMA-2 (n=82) och ZUMA-3 (n=100). Dessa biverkningar presenteras enligt organsystem och frekvens. Frekvenser definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$) och vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningarna enligt fallande svårighetsgrad.

Tabell 3 Biverkningar som identifierats med Tecartus

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer		
	Mycket vanliga	Infektioner - ej specificerad patogen Bakterieinfektioner Svampinfektioner Virusinfektioner
Blodet och lymfsystemet		
	Mycket vanliga	Leukopeni ^a Neutropeni ^a Lymfocytopeni ^a Trombocytopeni ^a Anemi ^a Febril neutropeni
	Vanliga	Koagulopati
Immunsystemet		
	Mycket vanliga	Cytokinfrisättningssyndrom ^b Hypogammaglobulinemi
	Vanliga	Överkänslighet Hemofagocyterande lymfocytos
Metabolism och nutrition		
	Mycket vanliga	Hypofosfatemi ^a Minskad aptit Hypomagnesemi Hyperglykemi ^a
	Vanliga	Hypoalbuminemi ^a Dehydrering
Psykiatriska störningar		
	Mycket vanliga	Delirium Ångest Sömlöshet
Centrala och perifera nervsystemet		
	Mycket vanliga	Encefalopati Tremor Huvudvärk Immuneffektorcellsassocierat neurotoxicitetssyndrom (ICANS ^{b, c}) Afasi Yrsel Neuropati
	Vanliga	Kramp Ataxi Förhöjt intrakraniellt tryck
Hjärtat		
	Mycket vanliga	Takykardier Bradykardier
	Vanliga	Arytmier, ej ventrikulära
Blodkärl		
	Mycket vanliga	Hypotoni Hypertoni Blödning
	Vanliga	Trombos

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
	Mycket vanliga	Hosta Dyspné Pleurautgjutning Hypoxi
	Vanliga	Andningsinsufficiens Lungödem
Magtarmkanalen		
	Mycket vanliga	Illamående Diarré Förstoppning Buksmärtor Kräkningar Smärta i munnen
	Vanliga	Muntorrhet Dysfagi
Hud och subkutan vävnad		
	Mycket vanliga	Hudutslag Hudsjukdom
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
	Mycket vanliga	Muskuloskeletal smärta Motorisk dysfunktion
Njurar och urinvägar		
	Mycket vanliga	Njursvikt
	Vanliga	Minskad urinproduktion
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället		
	Mycket vanliga	Ödem Trötthet Pyrexia Smärta Frossa
	Vanliga	Infusionsrelaterad reaktion
Ögonsjukdomar		
	Vanliga	Nedsatt syn
Undersökningar		
	Mycket vanliga	Ökat alaninaminotransferas ^a Ökad mängd urinsyra i blodet ^a Ökat aspartataminotransferas ^a Hypokalcemi ^a Hyponatremi ^a Förhöjt direkt bilirubin ^a Hypokalemi ^a
	Vanliga	Förhöjt bilirubin ^a
Endast cytopeni som lett till (i) nytillkomna eller förvärrade kliniska följsymtom eller (ii) som krävt behandling eller (iii) justering av aktuell behandling är inkluderade i tabell 3.		
a Frekvensen baseras på laboratorieparametrar för grad 3 eller högre.		
b Se avsnittet "Beskrivning av utvalda biverkningar".		
c ICANS-frekvensen har uppskattats baserat på händelser rapporterade efter marknadsintroduktionen.		
Cutoff för ZUMA-2-data: 24 juli 2021; cutoff för ZUMA-3-data: 23 juli 2021		

Beskrivning av utvalda biverkningar i ZUMA-2 och ZUMA-3 (n=182)

Cytokinfriättningsyndrom

CRS förekom hos 91 % av patienterna. Tjugo procent (20 %) av patienterna upplevde CRS av grad 3 eller högre (allvarligt eller livshotande). Mediantiden till debuten var 3 dagar (intervall: 1–13 dagar) och medianvaraktigheten var 9 dagar (intervall: 1–63 dagar). Nittiosju procent (97 %) av patienterna återhämtade sig från CRS.

De vanligaste tecknen eller symtomen som var förknippade med CRS hos drabbade patienter inkluderade pyrexia (94 %), hypotoni (64 %), hypoxi (32 %), frossa (31 %), takykardi (27 %), sinustakykardi (23%), huvudvärk (22 %), trötthet (16 %) och illamående (13 %). Allvarliga biverkningar som kan vara förknippade med CRS inkluderade hypotoni (22 %), pyrexia (15 %), hypoxi (9 %), takykardi (3%), andnöd (2 %) och sinustakykardi (2 %). Se avsnitt 4.4 för vägledning om övervakning och hantering.

Neurologiska biverkningar

Neurologiska biverkningar förekom hos 69 % av patienterna. Trettiofyra procent (32 %) av patienterna upplevde biverkningar av grad 3 eller högre (allvarliga eller livshotande). Mediantiden till debut var 7 dagar (intervall: 1–262 dagar). De neurologiska biverkningarna var övergående för 113 av 125 patienter (90,4 %); medianvaraktigheten var 12 dagar (intervall: 1–708 dagar). Tre patienter hade pågående neurologiska biverkningar vid tidpunkten för dödsfallet, varav en patient rapporterades ha allvarlig encefalopati och en annan patient rapporterades lida av allvarlig konfusion. Resterande ouppklarade neurologiska biverkningar var av grad 2. Nitiotre procent av alla behandlade patienter upplevde cytokinfrisättningssyndrom eller neurologiska biverkningar inom de första 7 dagarna efter Tecartus-infusionen.

De vanligaste neurologiska biverkningarna inklusive ICANS var tremor (32 %), förvirringstillstånd (27 %) encefalopati (27 %), afasi (21 %) och agitation (11 %). Allvarliga biverkningar, inklusive encefalopati (15 %), afasi (6 %), förvirringstillstånd (5 %) och allvarliga fall av hjärnödem som kan få dödlig utgång har förekommit hos patienter som behandlats med Tecartus. Se avsnitt 4.4 för vägledning om övervakning och hantering.

Febril neutropeni och infektioner

Febril neutropeni observerades hos 12 % av patienterna efter Tecartus-infusion. Infektioner förekom hos 87 av de 182 patienter som behandlades med Tecartus i ZUMA-2 och ZUMA-3. Infektioner av grad 3 eller högre (allvarliga, livshotande eller dödliga) förekom hos 30 % av patienterna, varav ospecificerade patogena, bakterie-, svamp- och virusinfektioner hos 23 %, 8 %, 2 % respektive 4 % av patienterna. Se avsnitt 4.4 för vägledning om övervakning och hantering.

Långvarig cytopeni

Cytopeni är mycket vanligt efter lymfocytreducerande kemoterapi och behandling med Tecartus.

Långvarig cytopeni (förekommer på dag 30 eller senare eller med debut dag 30 eller senare) av grad 3 eller högre förekom hos 48 % av patienterna och inkluderade neutropeni (34 %) trombocytopeni (27 %), och anemi (15 %). Se avsnitt 4.4 för vägledning om hantering.

Hypogammaglobulinemi

Hypogammaglobulinemi förekom hos 12 % av patienterna. Hypogammaglobulinemi av grad 3 eller högre förekom hos 1 % av patienterna. Se avsnitt 4.4 för vägledning om hantering.

Immunogenicitet

Immunogeniciteten hos Tecartus har utvärderats med hjälp av en ELISA-analys (enzyme-linked immunosorbent assay, enzymkopplad immunadsorberande analys) för påvisande av bindande antikroppar mot FMC63, ursprungsantikroppen för anti-CD19-CAR. Hittills har ingen antikroppsimmunogenicitet hos anti-CD19 CAR-T-cellerna observerats hos MCL-patienter. I en initial screeninganalys uppvisade 17 patienter i ZUMA-2 vid någon tidpunkt positivt provsvar på antikroppstest. Dock visade en bekräftande ortogonal cellbaserad analys att alla 17 patienter i ZUMA-2 var antikroppsnegativa vid alla tidpunkter som testen utfördes. Baserat på en initial screeninganalys testade 16 patienter i ZUMA-3 positivt för antikroppar vid någon tidpunkt. Bland patienter med utvärderbara prover för bekräftande testning var två patienter antikroppspositiva efter behandling. En av de två patienterna hade ett bekräftat positivt antikroppsresultat vid månad 6. Den andra patienten hade ett bekräftat positivt antikroppsresultat vid återupptagen behandling dag 28 och månad 3. Det

finns inga bevis för att kinetiken hos den initiala ökningen, CAR T-cellernas funktion och överlevnaden hos Tecartus, eller Tecartus säkerhet och effektivitet, var förändrad hos dessa patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns inga data angående tecknen på överdosering med Tecartus.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XL06

Verkningsmekanism

Tecartus, en genetiskt modifierad autolog immunterapi med T-celler som är riktad mot CD19, binder till cancerceller som uttrycker CD19 och till normala B-celler. Efter anti-CD19 CAR T-cellers koppling med CD19-uttryckande målceller aktiverar den samstimulerande domänen på CD28 och signaldomänen på CD3-zeta nedströms signalkaskader som leder till T-cellsaktivering, proliferation, förvärv av effektorfunktioner och sekretion av inflammatoriska cytokiner och kemokiner. Denna sekvens av händelser leder till att CD19-uttryckande celler dödas.

Farmakodynamisk effekt

I både ZUMA-2 och ZUMA-3, efter Tecartus-infusion, utvärderades farmakodynamiska svar under ett 4-veckorsintervall genom att mäta transitorisk ökning av cytokiner, kemokiner och andra molekyler i blodet. Nivåerna av cytokiner och kemokiner såsom IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , gammainterferon (IFN- γ) och IL-2-receptor alfa analyserades. Den högsta ökningen observerades i allmänhet inom de första 8 dagarna efter infusionen, och nivåerna återgick i allmänhet till baslinjen inom 28 dagar.

På grund av att Tecartus har effekt även på icke-tumörceller kan en period med B-cellsaplasi följa efter behandlingen.

Translationella analyser som utfördes för att identifiera associeringar mellan cytokinnivåer och förekomst av CRS eller neurologiska biverkningar visade att högre nivåer av flera analyter i serum, däribland IL-6, IL-10 och TNF- α , (toppvärde och AUC vid 1 månad) förknippades med neurologiska biverkningar av grad 3 eller högre, och CRS av grad 3 eller högre.

Klinisk effekt och säkerhet

Recidiverande eller refraktär MCL: ZUMA-2

Säkerhet och effekt för Tecartus hos vuxna patienter med recidiverande eller refraktär MCL som tidigare hade fått cytostatikabehandling med antracyclin eller bendamustin, en anti-CD20-antikropp, och en Brutons tyrosinkinashämmare (ibrutinib eller akalabrutinib) utvärderades i en enarmad, öppen fas 2-studie med flera center. Patienter som kunde ingå i studien hade också sjukdomsprogression efter sin senaste behandlingsregim eller sjukdom som var refraktär mot den senaste behandlingen. Patienter med en aktiv eller allvarlig infektion, som tidigare genomgått en allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT), med detekterbara maligna celler i cerebrospinalvätskan eller hjärnmetastaser, samt patienter med CNS-lymfom eller CNS-sjukdomar i anamnesen uteslöts. I ZUMA-2 inkluderades totalt 74 patienter i studien (dvs. genomgick leukoferes) och 68 av dessa

patienter behandlades med Tecartus. Tre patienter fick inte Tecartus på grund av tillverkningsfel. Två andra patienter behandlades inte på grund av progressiv sjukdom (dödsfall) efter leukoferesen. En patient behandlades inte med Tecartus efter den lymfocytreducerande kemoterapien på grund av ett pågående förmaksflimmer. Den fullständiga analysuppsättningen (FAS) definierades som alla patienter som genomgick leukoferes. En sammanfattning av patienternas egenskaper vid baslinjen visas i tabell 4.

Tabell 4 Sammanfattning av egenskaper vid baslinjen i ZUMA-2

Kategori	Alla som fått leukoferes (FAS) (N = 74)
<i>Ålder (år)</i>	
Median (min, max)	65 (38, 79)
≥ 65	58 %
Manligt kön	84 %
Medianvärde för antal tidigare behandlingar (min, max)	3 (1; 5)
<i>Recidiverande/refraktär undergrupp</i>	
Recidiv efter autolog SCT	42 %
Refraktär mot senaste MCL-behandlingen	39 %
Recidiv efter senaste MCL-behandlingen	19 %
Patienter med sjukdom i stadium IV	86 %
Patienter med benmärgsengagemang	51 %
<i>Morfologiska egenskaper</i>	
Klassiskt MCL	54 %
MCL, blastvariant	26 %
Övriga	1 %
Okända	19 %
<i>Fått överbryggande behandling</i>	
Ja	38 %
Nej	62 %
<i>Immunhistokemisk analys av Ki-67 på centralt laboratorium</i>	
N	49
Median	65 %
Autolog SCT: autolog stamcellstransplantation, Max: maximum, MCL: mantelcellslymfom, Min: minimum.	

Tecartus administrerades till patienterna som en enskild intravenös infusion med en måldos på 2×10^6 anti-CD19 CAR T-celler/kg (högsta tillåtna dos: 2×10^8 celler) efter lymfocytreducerande kemoterapiregim med cyklofosamid 500 mg/m² intravenöst och fludarabin 30 mg/m² intravenöst, varav båda gavs på dag 5, 4 och 3 före behandlingen. Överbryggande behandling mellan leukoferes och lymfocytreducerande kemoterapi tilläts för att hålla sjukdomsördan under kontroll.

För de patienter som fick behandling med Tecartus var mediantiden från leukaferes till att produkten frisläpptes 13 dagar (intervall: 9–20 dagar) och mediantiden från leukaferes till Tecartus-infusionen var 27 dagar (intervall: 19–74 dagar, med undantag för en utstickare på 134 dagar). Mediandosen var $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-celler/kg. Alla patienter fick Tecartus-infusion dag 0 och var inlagda på sjukhus i minst 7 dagar.

Det primära effektmåttet var objektiv svarsfrekvens (objective response rate, ORR) enligt bedömning av en oberoende granskningskommitté utifrån Lugano-kriterierna från 2014. Sekundära effektmått inkluderade svarduration (duration of response, DOR), total överlevnad (overall survival, OS), progressionsfri överlevnad (progression free survival, PFS) och biverkningarnas svårighetsgrad.

För den primära analysen definierades analysuppsättningen på förhand och utgjordes av de första 60 patienterna som hade fått behandling med Tecartus och som blev utvärderade med avseende på behandlingssvar sex månader efter sjukdomsbedömningen efter Tecartus-infusionen i vecka 4. I denna

analysuppsättning med 60 patienter var ORR 93 % med en CR-frekvens på 67 %. ORR var signifikant högre än tidigare, förspecifierade kontrollfrekvens på 25 % vid en ensidig signifikansnivå på 0,025 (p < 0,0001).

De uppdaterade analyserna av effekten i 24-månadersuppföljningen genomfördes med hjälp av analysuppsättningen mITT (modifierad intention-to-treat), vilken utgjordes av 68 patienter som behandlades med Tecartus. I analysen av 24-månadersuppföljningen var andelen ORR och CR av de 68 patienterna i mITT-uppsättningen 91 % respektive 68 %.

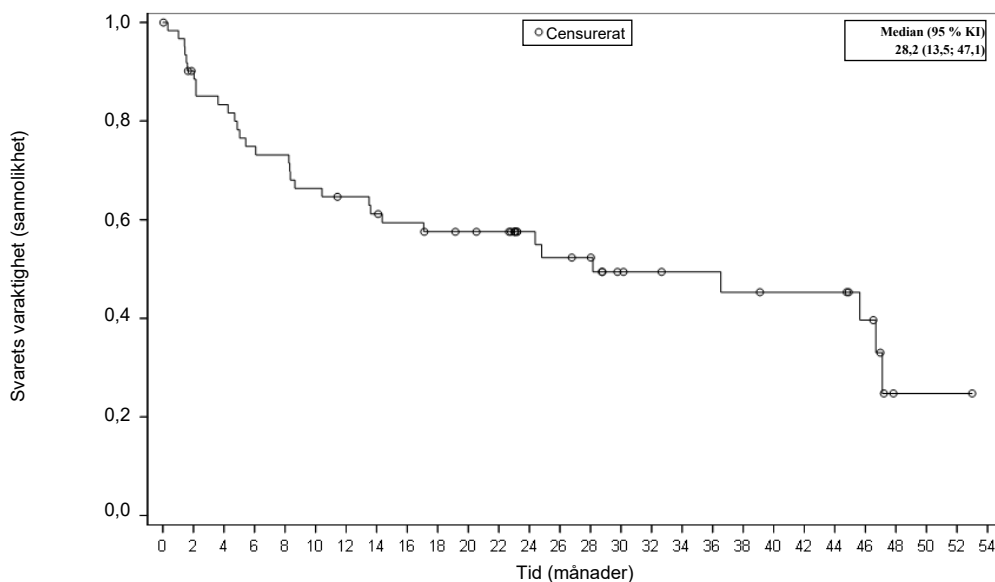
Resultaten i FAS-uppsättningen från både den primära analysen och analysen av 24-månadersuppföljningen visas i tabell 5.

Tabell 5 Sammanfattning av effektresultat för ZUMA-2

Kategori	Alla som fått leukoferes ^a (FAS) (N = 74)	
	Primär analys	24-månadersuppföljning
Objektiv responsfrekvens (ORR), n (%) [95 % KI]	62 (84 %) [73,4; 91,3]	62 (84 %) [73,4; 91,3]
CR n (%) [95 % KI]	44 (59 %) [47,4; 70,7]	46 (62 %) [50,1; 73,2]
PR n (%) [95 % KI]	18 (24 %) [15,1; 35,7]	16 (22 %) [12,9; 32,7]
Svarsduration (DOR)^b		
Median i månader [95 % KI]	EU [10,4; NE]	28,2 [13,5; 47,1]
Intervall ^c i månader	0,0+, 35,0+	0,0+; 53,0+
Pågående svar, CR+PR, CR, n (%) ^d	32 (43 %), 30 (41 %)	25 (34 %), 25 (34 %)
Progressionsfri överlevnad		
Median i månader [95 % KI]	16,2 [9,9; NE]	24,0 (10,1; 48,2)
Total överlevnad		
Median i månader [95 % KI]	EU [24,6; NE]	47,4 (24,6; NE)
OS 6 månader (%) [95 % KI]	83,6 (72,9; 90,3)	83,6 [72,9; 90,3]
OS 12 månader (%) [95 % KI]	76,6 [65,1; 84,8]	76,7 [65,3; 84,8]
OS 24 månader (%) [95 % KI]	66,5 [52,8; 77,1]	63,0 [50,9; 70,3]
OS 30 månader (%) [95 % KI]	Ej relevant	56,2 [44,1; 66,7]
OS 36 månader (%) [95 % KI]	Ej relevant	53,9 [41,5; 64,8]
OS 54 månader (%) [95 % KI]	Ej relevant	38,7 [24,8; 52,4]
Medianuppföljning i månader (min, max)	16,8 [7,2; 37,6]	36,6 [27,3; 57,0]
KI: konfidensintervall; CR: komplett remission (complete remission); FAS: fullständig analysuppsättning; NE: ej uppskattningsbar (not estimable); EU: ej uppnått; OS: total överlevnad (overall survival); PR: partiell remission.		
a Av de 74 patienter som påbörjade studien (dvs. genomgick leukoferes) fick 69 patienter lymfocytreducerande kemoterapi och 68 fick Tecartus.		
b Bland alla som svarade. DOR mäts från datumet för det första objektiva svaret till datumet för progression eller dödsfall.		
c Ett plustecken anger ett censurerat värde.		
På sista dagen för datainsamling. Procentandelarna är beräknade med det totala antalet patienter i analysuppsättningen som		

Kategori	Alla som fått leukoferes ^a (FAS) (N = 74)	
	Primär analys	24-månadersuppföljning
Objektiv responsfrekvens (ORR), n (%) [95 % KI]	62 (84 %) [73,4; 91,3]	62 (84 %) [73,4; 91,3]
nämnamnare.		

Figur 1 Kaplan Meier-skattning av DOR i FAS-opsättningen



Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Tecartus för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av MCL (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Recidiverande eller refraktär B-cellsprekursor ALL – ZUMA-3

En öppen fas 2 multicenterstudie utvärderade effekten och säkerheten av Tecartus hos vuxna patienter med recidiverande eller refraktär B-cellsprekursor ALL. Recidiv eller refraktär definierades som något av följande: primärt refraktär; första återfall efter remission ≤ 12 månader; återfall eller refraktär efter andra linjens eller högre behandling; återfall eller refraktär efter allogen stamcellstransplantation (allo-SCT) (förutsatt att transplantationen skedde ≥ 100 dagar före rekrytering till studien och att inga immunsuppressiva läkemedel intogs ≤ 4 veckor före rekrytering till studien). Studien exkluderade patienter med aktiva eller allvarliga infektioner, aktiv transplanterat-mot-värdsjukdom och anamnes med CNS-sjukdomar. Patienter med CNS-2-sjukdom utan kliniskt uppenbara neurologiska förändringar inkluderades. I ZUMA-3 fas 2 rekryterades totalt 71 patienter (dvs. genomgick leukafes) och 55 patienter behandlades med Tecartus. Sex patienter fick inte Tecartus på grund av tillverkningsfel. Åtta andra patienter behandlades inte, främst på grund av biverkningar efter leukafes. Två patienter som genomgick leukafes och fick lymfocytreducerande kemoterapi behandlades inte med Tecartus; en patient fick bakteriemi och neutropen feber och den andra patienten uppfyllde inte inklusionskriterierna efter lymfocytreducerande kemoterapi. FAS inkluderade alla patienter som genomgick leukafes och analysopsättningen MITT inkluderar alla patienter som genomgick leukafes och behandlats med Tecartus i fas 2. En sammanfattning av patienternas karakteristika vid baslinjen finns i tabell 6.

Tabell 6 Sammanfattning av utgångsvärden för ZUMA-3 fas 2

Kategori	Alla med genomgången leukaferes (FAS) (N=71)	Alla behandlade (mITT) (N=55)
<i>Ålder (år)</i>		
Median (min, max)	44 (19 till 84)	40 (19 till 84)
Manligt kön	58 %	60 %
Vit etnicitet	72 %	67 %
Primär refraktär sjukdom	30 %	33 %
Återfall/refraktär sjukdom efter ≥ 2 behandlingslinjer	76 %	78 %
Återfall med första remission ≤ 12 månader	28 %	29 %
<i>Antal linjer av tidigare behandling</i>		
Median (min, max)	2 (1 till 8)	2 (1 till 8)
≥ 3	48 %	47 %
<i>Tidigare terapier</i>		
Allo-SCT	39 %	42 %
Blinatumomab	46 %	45 %
Inotuzumab	23 %	22 %
Philadelphiakromosom (Ph ⁺)	27 %	27 %
Allo-SCT, allogen stamcellstransplantation; Max, maximalt; Min, minimum		

Efter lymfocytreducerande kemoterapi administrerades Tecartus till patienter som en intravenös engångsinfusion med en måldos på 1×10^6 anti-CD19 CAR T-celler/kg (högsta tillåtna dos: 1×10^8 celler). Den lymfocytreducerande behandlingen bestod av cyklofosamid 900 mg/m^2 intravenöst under 60 minuter den 2:a dagen före Tecartusinfusion och fludarabin 25 mg/m^2 intravenöst under 30 minuter den 4:e, 3:e och 2:a dagen före Tecartusinfusion. Av de 55 patienter som fick Tecartus fick 51 patienter överbyggande behandling mellan leukaferes och den lymfocytreducerande kemoterapin för att kontrollera sjukdomsördan.

Mediantiden från leukaferes till produktleverans var 16 dagar (intervall: 11 till 42 dagar) och mediantiden från leukaferes till Tecartusinfusion var 29 dagar (intervall: 20 till 60 dagar). Mediandosen var $1,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-celler/kg. Alla patienter fick Tecartus infusion på dag 0 och var inlagda på sjukhus åtminstone till dag 7.

Det primära effektmåttet var den totala, fullständiga remissionsfrekvensen (OCR) (fullständiga remissioner [CR] + fullständiga remissioner med ofullständig hematologisk återhämtning [CRi]) hos patienter som behandlats med Tecartus enligt en oberoende granskning. Hos de 55 patienter som behandlades med Tecartus (mITT) var OCR-frekvensen 70,9 % med en CR-frekvens på 56,4 % (tabell 7), vilket var signifikant större än den förspecificerade kontrollfrekvensen på 40 %. Bland de 39 patienter som uppnådde CR eller CRi var mediantiden till svar 1,1 månader (intervall: 0,85 till 2,99 månader).

Alla behandlade patienter hade potentiell uppföljning i ≥ 18 månader med en medianuppföljningstid på 20,5 månader (95 % KI: 0,3, 32,6 månader) och en medianuppföljningstid för OS på 24,0 månader (95 % KI: 23,3, 24,6).

Tabell 7 Sammanfattning av effektresultat för ZUMA3 fas 2

	FAS N = 71	mITT ^a N = 55
OCR-frekvens (CR + CRi) n (%) [95% KI]	39 (54.9) [43, 67]	39 (70.9) [57.0, 82.0]

CR-frekvens, n (%) [95% KI]	31 (43.7) [32, 56]	31 (56.4) [42.0, 70.0]
Minimal kvarvarande sjukdom (MRD) negativ frekvens bland OCR-patienter (CR eller CRi), n (%)	n = 39 38 (97%)	n = 39 38 (97%)
Remissionens varaktighet, median i månader [95 % KI] ^b Medianintervall i månader	14.6 [9.4, NE] ^c (0.03+, 24.08+)	14.6 [9.4, NE] ^c (0.03+, 24.08+)

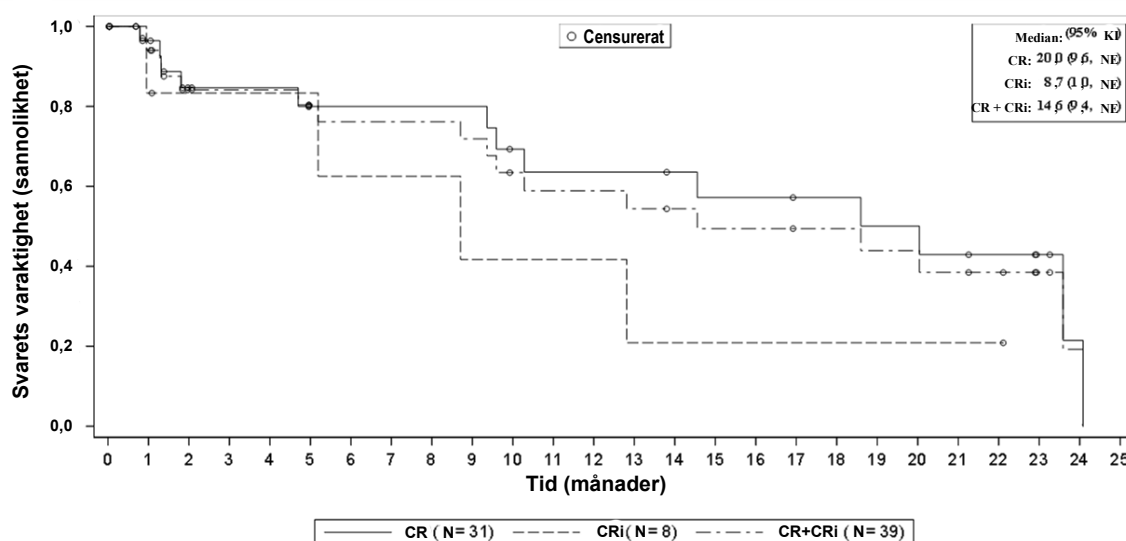
CI, konfidensintervall; CR, fullständig remission ; NE, inte utvärderbar

a. Av de 71 patienter som rekryterades (och genomgick leukoferes) fick 57 patienter konditioneringskemoterapi och 55 patienter fick Tecartus.

b. Försökspersonerna censurerades vid tidpunkten för sin senaste möjliga utvärdering av sjukdom innan en ny cancerbehandling inleddes (exklusive återupptagande av en tyrosinkinashämmare) eller allo-SCT för att utesluta eventuella bidrag som den nya terapin kan ha på DOR som kan förvanska bidraget från KTE-X19. Resultaten av de analyser som inte censurerades för efterföljande allo-SCT eller inledandet av ny anti-cancerterapi överensstämde med de analyser som gjordes för de censurerade händelserna.

c. Remissionens varaktighet definierades endast för de försökspersoner som uppnådde OCR, och därför var resultaten av analysen i FAS och mITT identiska.

Figur 2 Kaplan Meier DOR i analysuppsättningen mITT^a



a. DOR definierades endast för försökspersoner som uppnådde OCR, och därför var resultaten av analysen i FAS och mITT identiska.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har skjutit upp skyldigheten att lämna in resultaten av studier med Tecartus i en eller flera delmängder av B-cell ALL-barnpopulationen och avstått från skyldigheten att lämna in resultaten av studier med Tecartus för behandling av ALL i barnpopulationen som väger mindre än 6 kg. Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

Villkorat godkännande

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om "villkorat godkännande" för försäljning.

Detta innebär att fler uppgifter om läkemedlet inväntas i både MCL- och ALL-patientpopulationen.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Cellulär kinetik

Mantelcellslymfom

Efter infusion av 2×10^6 anti-CD19 CAR T-celler/kg av Tecartus i ZUMA-2 uppvisade anti-CD19 CAR T-cellerna en snabb ökning initialt, följt av en minskning till nära baslinjenivåerna efter 3 månader. Högsta nivåer av anti-CD19 CAR T-celler förekom inom de första 7 till 15 dagarna efter infusionen.

Bland patienter med MCL var antalet anti-CD19 CAR T-celler i blodet associerat med objektiv respons (CR eller PR) (tabell 8).

Tabell 8 Sammanfattning av farmakokinetiken för brexukabtagen-autoleucel i ZUMA-2

Antal CD19 CAR T-celler	Patienter som svarar (CR eller PR) (N = 63)	Patienter som ej svarar (N = 5)	P-värde
Toppvärde (celler/μl) Median [min; max], n	97,52 [0,24; 2589,47], 62	0,39 [0,16; 22,02], 5	0,0020
AUC₀₋₂₈ (celler/μl·dag) Median [min; max], n	1386,28 [3,83–2,77 × 10 ⁴], 62	5,51 [1,81; 293,86], 5	0,0013

P-värdet har beräknats med Wilcoxon-testet

Mediantoppvärdena för anti-CD19 CAR T-celler var 74,08 celler/μl hos MCL-patienter ≥ 65 år (n = 39) och 112,45 celler/μl hos MCL-patienter < 65 år (n = 28). Medianvärdena för AUC för anti-CD19 CAR T-celler var 876,48 celler/μl dag hos MCL-patienter ≥ 65 år och 1640,21 celler/μl dag hos MCL-patienter < 65 år.

Akut lymfatisk leukemi

Efter infusion av en måldos på 1×10^6 anti-CD19 CAR T-celler/kg Tecartus i ZUMA-3 (fas 2) uppvisade anti-CD19 CAR T-cellerna en initial snabb expansion följt av en nedgång till nära baslinjenivåer vid 3 månader. Mediantiden till toppnivåerna av anti-CD19 CAR T-celler förekom inom de första 15 dagarna efter Tecartus-infusion.

En sammanfattning av farmakokinetiken för Tecartus över tid, baserad på central bedömning genom totalt svar, finns i tabell 9.

Tabell 9 Sammanfattning av farmakokinetiken för brexukabtagen-autoleucel i ZUMA-3 fas 2

Antal anti-CD19 CAR T-celler	Patienter med total fullständig remission (CR/CRi) (N=39)	Patienter med icke- fullständig remission ^a (N=16)	P-värde
Topp (celler/μl) Median [min; max], n	38,35 [1,31, 1533,4], 36 ^b	0,49 [0,00, 183,50], 14 ^b	0,0001 ^c
AUC₀₋₂₈ (celler/μl·dag) Median [min; max], n	424,03 [14,12 till 19390,42], 36 ^b	4,12 [0,00, 642,25], 14 ^b	0,0001 ^c

- Tre av 39 försökspersoner som uppnådde CR eller CRi och 2 av 16 försökspersoner som inte var CR/CRi hade inga anti-CD19 CAR T-celldata vid något besök efter infusion.
- Icke-komplett remission inkluderar alla icke-CR / CRi-patienter vars svar klassificeras som ofullständig remission med partiell hematologisk återhämtning, blastfri hypoplastisk eller aplastisk benmärg (N = 4), partiellt svar (N = 0), inget svar (N = 9) eller inte utvärderbar (N = 3).
- P-värdet beräknas med Wilcoxon test

Mediantoppen för anti-CD19 CAR-T-celler var 34,8 celler/μl hos ALL patienter ≥ 65 år (n=8) och 17,4 celler/μl hos ALL patienter < 65 år (n=47). Medianvärdet för AUC för anti-CD19 CAR-T-celler var 425,0 celler/μl·dag hos ALL patienter ≥ 65 år och 137,7 celler/μl·dag hos ALL patienter < 65 år.

Hos MCL- och ALL-patienter hade kön ingen signifikant påverkan på $AUC_{\text{dag } 0-28}$ och C_{max} för Tecartus.

Studier av Tecartus på patienter med nedsatt lever- och njurfunktion utfördes inte.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Tecartus innehåller genmanipulerade humana T-celler, därför finns inga representativa *in vitro*-analyser, *ex vivo*-modeller eller *in vivo*-modeller som på ett korrekt sätt kan belysa de toxikologiska egenskaperna för den humana produkten. Därför utfördes inte traditionella toxikologiska studier som används vid läkemedelsutveckling.

Inga karcinogenicitets- eller gentoxicitetsstudier har utförts.

Inga studier har utförts för att utvärdera effekterna av denna behandling på fertilitet, reproduktion och utveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cryostor CS10 (innehåller dimetylsulfoxid (DMSO))
Natriumklorid
Humant albumin

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Tecartus är stabilt i 1 år när det förvaras fryst i gasfasen av flytande kväve (≤ -150 °C).

Tecartus är stabilt vid rumstemperatur (20 °C till 25 °C) i upp till 3 timmar efter upptining. Tecartus-infusionen måste dock påbörjas inom 30 minuter efter upptining och den totala infusionstiden bör inte överskrida 30 minuter

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Tecartus måste förvaras i gasfas av flytande kväve (≤ -150 °C) och måste förbli fryst tills patienten är redo för behandling, för att säkerställa att viabla, levande, autologa celler finns tillgängliga för administrering till patienten. Tinad produkt får inte återfrysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter upptining finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll och utrustning för användning, administrering eller implantation

Kryoförvaringspåse av etenvinylacetat med förseglad tillsatsslang och två tillgängliga spikeportar, innehållande cirka 68 ml celldispersion.

En kryoförvaringspåse är individuellt förpackad i en transportkassett av metall.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Bestrålning kan leda till att läkemedlet inaktiveras.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas före hantering eller administrering av läkemedlet

Tecartus måste transporteras inom kliniken i stängda, okrossbara, läckagesäkra behållare.

Detta läkemedel innehåller humana blodceller. Hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar Tecartus måste vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (använda handskar och ögonskydd) för att undvika potentiell smitta av infektionssjukdomar.

Förberedelse före administrering

- Kontrollera att patientens identitet (ID) motsvarar patientens ID-nummer på metallkassetten med Tecartus.
- Infusionspåsen med Tecartus får inte tas ut ur metallkassetten om informationen på den patientspecifika etiketten inte överensstämmer med den avsedda patienten.
- När patientens ID har bekräftats, ta ut infusionspåsen från metallkassetten.
- Kontrollera att patientinformationen på metallkassetts etikett motsvarar den på infusionspåsens etikett.
- Inspektera infusionspåsen för eventuella skador eller sprickor före upptining. Om påsen har skador ska lokala riktlinjer för hantering av humanbiologiskt avfall följas (och kontakta omedelbart Kite).

Upptining

- Placera infusionspåsen i en andra påse.
- Tina Tecartus vid cirka 37 °C antingen i vattenbad eller genom torr upptining tills det inte finns någon synlig is i infusionspåsen. Blanda försiktigt innehållet i påsen för att lösa upp klumpar av cellulärt material. Om synliga cellklumpar kvarstår, fortsätt att varsamt blanda innehållet i påsen. Små klumpar av cellulärt material ska kunna lösas upp genom varsam manuell blandning. Tecartus får inte tvättas, centrifugeras och/eller resuspenderas i nytt medium före infusion. Upptining bör ta cirka 3 till 5 minuter.
- När Tecartus har tinats är det stabilt i rumstemperatur (20 °C – 25 °C) i upp till 3 timmar. Dock måste Tecartusinfusionen påbörjas inom 30 minuter efter avslutad upptining.

Administrering

- Endast för autologt engångsbruk.
- Tocilizumab och akututrustning måste finnas tillgängliga före infusion och under övervakningsperioden. I det undantagsfall där tocilizumab inte är tillgängligt på grund av en brist som är listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens bristkatalog, måste lämpliga alternativa åtgärder för att behandla CRS istället för tocilizumab finnas tillgängliga före infusion.
- Ett leukocytreducerande filter får inte användas.
- Central venös åtkomst rekommenderas för administrering av Tecartus.
- Verifiera patient-ID en gång till och se till att ID:t motsvarar de patientidentifierande uppgifterna på Tecartus-påsen.
- Förbered slangen ("prima") genom att fylla den med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning (0,154 mmol natrium per ml) före infusion.
- Infundera hela innehållet i Tecartus-påsen inom 30 minuter antingen via gravitation eller en peristaltisk pump.
- Rör försiktigt på påsen under infusionen för att förhindra att cellerna klumpar ihop sig.

- Efter att hela innehållet i påsen har infunderats, skölj slangen med samma infusionshastighet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion (0,154 mmol natrium per ml) för att säkerställa att all behandling levereras.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för att kassera läkemedelsprodukten.

Oanvänt läkemedel och allt material som har varit i kontakt med Tecartus (fast och flytande avfall) måste hanteras och destrueras som potentiellt smittsamt avfall i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av humanbiologiskt avfall.

Oavsiktlig exponering

Vid oavsiktlig exponering för Tecartus ska lokala riktlinjer för hantering av humanbiologiskt avfall följas. Arbetsytor och material som eventuellt har varit i kontakt med Tecartus måste dekontamineras med lämpligt desinficeringsmedel.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1492/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 december 2020
Datum för den senaste förnyelsen: 07 december 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c. 7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Viktiga delar:

Tillgång till tocilizumab och kvalificering av kliniken

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste se till att sjukhus och deras tillhörande kliniker som tillhandahåller Tecartus är specialkvalificerade i enlighet med det överenskomna programmet för kontrollerad distribution genom att:

- säkerställa att det finns omedelbar tillgång till minst 1 dos av tocilizumab på plats för varje patient innan infusion av Tecartus. Behandlingsenheten måste ha tillgång till ytterligare en dos tocilizumab inom 8 timmar från varje föregående dos. Om tocilizumab i undantagsfall inte är tillgängligt på grund av en restsituation som är listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restsituationer, måste innehavaren av godkännande för försäljning verifiera att lämpliga alternativa åtgärder i stället för tocilizumab finns tillgängliga på plats för att behandla CRS.
- säkerställa att den sjukvårdspersonal som är involverad i behandlingen av en patient har slutfört utbildningsprogrammet.
- säkerställa att hälsovårdspersonalen som en del av kvalificeringsutbildningen av kliniken informeras om behovet att kontakta innehavaren av godkännandet för försäljning för att få rekommendationer för insamling och testning av tumörprover efter att en sekundär malignitet har utvecklats.

Utbildningsprogram – Innan Tecartus lanseras i vart och ett av medlemsländerna måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med respektive nationella läkemedelsmyndighet om utbildningsmaterialets innehåll och format.

Utbildningsprogram för hälso- och sjukvårdspersonal

I varje medlemsland där Tecartus marknadsförs ska innehavaren av godkännandet för försäljning säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva, lämna ut och administrera Tecartus förses med ett vägledningsdokument för att:

- kunna tillhandahålla information om den långsiktiga säkerheten och effekten i uppföljningsstudien och vikten av att bidra till en sådan studie
- underlätta identifiering av CRS och allvarliga neurologiska biverkningar, inklusive ICANS
- hantera CRS och allvarliga neurologiska biverkningar, inklusive ICANS
- säkerställa adekvat monitorering av CRS och allvarliga neurologiska biverkningar, inklusive ICANS
- underlätta tillhandahållande av all relevant information till patienter
- säkerställa att biverkningar rapporteras på ett adekvat och lämpligt sätt
- innan en patient behandlas, säkerställa att minst 1 dos tocilizumab för varje patient är tillgänglig på kliniken. Den kvalificerade behandlingsenheten måste ha tillgång till ytterligare doser tocilizumab inom 8 timmar; om tocilizumab i undantagsfall inte är tillgängligt på grund av en restsituation som är listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restsituationer, säkerställa att lämpliga alternativa åtgärder i stället för tocilizumab finns tillgängliga på plats för att behandla CRS.

Patientutbildningsprogram

Informera och förklara för patienter:

- riskerna för CRS och allvarliga neurologiska biverkningar i samband med behandling med Tecartus
- behovet av att omedelbart rapportera symtomen till deras behandlande läkare

- behovet av att vara kvar i omedelbar närhet till platsen där de fått Tecartus i minst 4 veckor efter Tecartus-infusion
- alltid ha patientkortet för nödsituationer med sig

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
I syfte att vidare karaktärisera den långsiktiga effekten och säkerheten för Tecartus hos vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt (r/r) mantelcellslymfom (MCL) och vuxna patienter med akut lymfatisk leukemi (ALL) ska innehavaren av godkännandet för försäljning, i enlighet med överenskommet protokoll utföra en studie som är baserad på data ur ett register och lämna in resultaten.	MCL: 31 mars 2043 ALL: 31 december 2042

E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE GODKÄNNANDET

Då detta är ett ”villkorat godkännande för försäljning” enligt artikel 14-a i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
För att kunna bestämma den långsiktiga effekten och säkerheten för Tecartus hos vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom och nytta-riskförhållandet hos kvinnor, äldre och svårt sjuka patienter, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, i enlighet med överenskommet protokoll lämna in resultaten från en prospektiv studie, i vilken effekt och säkerhet undersökts utifrån data ur samma register som använts för att karaktärisera den långsiktiga effekten och säkerheten för Tecartus.	30 april 2027
För att bekräfta den långsiktiga effekten och säkerheten av Tecartus hos vuxna patienter med r/r ALL, ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in uppföljningsresultat av den kliniska ZUMA-3-studien (del 1 och del 2).	31 oktober 2024
För att bekräfta den långsiktiga effekten och säkerheten av Tecartus hos vuxna patienter med r/r ALL, bör innehavaren av godkännande för försäljning genomföra och skicka in resultaten av en prospektiv, observationsstudie baserad på data från ett register, enligt ett överenskommet protokoll.	31 december 2027

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

METALLKASSETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tecartus 0,4 – 2×10^8 celler infusionsvätska, dispersion
brexukabtagen-autoleucel (CAR-positiva, viabla T-celler)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Autologa humana T-celler som transducerats med en retroviral vektor, som kodar för en anti-CD19 chimär antigenreceptor (CAR).
Detta läkemedel innehåller celler med ursprung från människa.

Innehåller 0,4 till 2×10^8 CAR+ viabla T-celler

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Cryostor CS10 (innehåller DMSO (dimetylsulfoxid)), humant albumin, natriumklorid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, dispersion.

En steril infusionspåse.

Innehåll: cirka 68 ml celldispersion.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Får ej bestrålas.

Blanda försiktigt innehållet i påsen under upptiningen.

Använd INTE leukocytreducerande filter.

STOPP bekräfta patientens ID-nummer före infusion.

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för autolog användning.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras fryst i gasfas av flytande kväve ≤ -150 °C.
Får ej återfrysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller blodceller av humant ursprung. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar för omhändertagande av humanbiologiskt avfall.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1492/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Lot:
Kite patient-ID-nummer:
Ytterligare patient-ID-nummer:
Patientens namn:
Patientens födelsedatum:
SEC:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INFUSIONSPÅSE

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Tecartus 0,4 – 2×10^8 celler infusionsvätska, dispersion
brexukabtagen-autoleucel (CAR-positiva, viabla T-celler)
Endast för intravenös användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Lot:
Kite patient-ID-nummer:
Ytterligare patient-ID-nummer:
Patientens namn:
Patientens födelsedatum:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

Innehåll: cirka 68 ml celldispersion.

6. ÖVRIGT

Endast för autolog användning.
Verifiera patientens ID-nummer.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Tecartus 0,4–2 × 10⁸ celler infusionsvätska, dispersion brexukabtagen-autoleucel (CAR-positiva, viabla T-celler)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Din läkare kommer att ge dig ett patientkort. Läs igenom det noga och följ anvisningarna på det.
- Visa alltid patientkortet för läkaren eller sjuksköterskan när du träffar dem eller om du besöker sjukhuset.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Tecartus är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Tecartus
3. Hur Tecartus ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tecartus ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Tecartus är och vad det används för

Tecartus är ett genterapeutiskt läkemedel som används för behandling mot mantelcellslymfom och akut lymfatisk B-cellsleukemi hos vuxna patienter. Det används när andra läkemedel inte längre fungerar för dig (recidiverande eller refraktär sjukdom). Läkemedlet är särskilt framtaget för dig och är framställt av dina egna vita blodkroppar, vilka har modifierats och då kallas för brexukabtagen-autoleucel.

Mantelcellslymfom och akut lymfatisk B-cellsleukemi är en form av cancer som drabbar en del av kroppens immunförsvar. De påverkar en typ av vita blodkroppar som kallas B-lymfocyter. Vid både mantelcellslymfom och akut lymfatisk B-cellsleukemi förökar sig B-lymfocyterna på ett okontrollerat vis och ansamlas i lymfvävnaden, benmärgen och blodet.

Hur Tecartus fungerar

De vita blodkropparna tas ut ur ditt blod och modifieras genetiskt så att de ska rikta in sig på de aktuella cancercellerna i din kropp. När Tecartus förs in i ditt blod genom en infusion kommer de vita blodkropparna att ta död på cancercellerna.

2. Vad du behöver veta innan du får Tecartus

Du ska inte få Tecartus

- om du är allergisk mot något innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om du tror att du kan vara allergisk, rådfråga din läkare.
- om du inte kan ta emot läkemedlet som behövs för att minska antalet vita blodkroppar i ditt blod (*lymfocytreducerande kemoterapi*) (se även avsnitt 3, "Hur Tecartus ges").

Varningar och försiktighet

Tecartus framställs av dina egna vita blodkroppar och får endast ges till dig. Detta kallas ”*autolog användning*”.

Tester och kontroller

Innan du ges Tecartus kommer din läkare att:

- kontrollera lungor, hjärta, njurar och blodtryck.
- undersöka om du har några tecken på infektion eller inflammation och avgöra om du behöver få behandling mot det innan du får Tecartus.
- kontrollera din cancer för att se om den förvärrats.
- leta efter tecken på transplantat-mot-värd-sjukdom vilket kan uppstå efter en transplantation. Detta händer när transplanterade celler angriper din kropp, vilket orsakar symtom som utslag, illamående, kräkning, diarré och blodig avföring.
- kontrollera ditt blod avseende urinsyra och hur många cancerceller det finns i ditt blod. Detta visar om det är sannolikt att du kommer att utveckla ett tillstånd som kallas *tumörlyssyndrom*. Du kan få läkemedel som bidrar till att förhindra detta tillstånd.
- kontrollera om du har hepatit B-, hepatit C- eller hiv-infektion.
- kontrollera om du fått en vaccination under de föregående 6 veckorna eller om det är planerat att du ska få en under de kommande månaderna.
- kontrollera om du tidigare har fått behandling med ett läkemedel som fäster vid det så kallade CD19-proteinet.

I vissa fall kanske det inte går att genomföra den planerade behandlingen med Tecartus. Om Tecartus-infusionen fördröjs med mer än två veckor efter att du har fått den lymfocytreducerande kemoterapin, kanske du måste få ytterligarekemoterapi (se även avsnitt 3, ”Hur Tecartus ges”).

Efter det att du har behandlats med Tecartus

Tala omedelbart om för din läkare eller sjuksköterska eller kontakta omedelbart akutsjukvården om du har något av följande:

- Frossa, extrem trötthet, svaghet, yrsel, huvudvärk, hosta, andfåddhet, snabb eller oregelbunden puls, svårt illamående, kräkningar eller diarré, som kan vara symtom på ett tillstånd som är känt som cytokinfrisättningssyndrom. Mät din temperatur två gånger om dagen i 3–4 veckor efter behandling med Tecartus. Om din temperatur är förhöjd ska du genast uppsöka din läkare.
- Krampanfall, skakningar eller svårigheter att tala eller otydligt tal, medvetlöshet eller minskad medvetandenivå, förvirring och desorientering, försämrad balans eller koordination.
- Feber, t.ex. en temperatur över 38 °C, som kan vara ett symtom på en infektion.
- Extrem trötthet, svaghet och andfåddhet, som kan vara symtom på brist på röda blodkroppar.
- Blödning eller att du lättare får blåmärken, vilket kan vara symtom på låga nivåer av blodkroppar som kallas blodplättar.

Om något av ovanstående gäller dig, eller om du är osäker, ska du tala med läkare eller sjuksköterska.

Din läkare kommer regelbundet att kontrollera ditt blodkroppsantal eftersom antalet blodkroppar och andra blodkomponenter kan minska.

Du kommer att bli tillfrågad om du vill skriva in dig i ett studieregister under minst 15 år. Studien bedrivs för att få ökad kunskap om Tecartus långsiktiga effekter.

Du ska inte donera blod, organ, vävnader eller celler för transplantation.

Barn, ungdomar och unga vuxna

Tecartus får inte användas av barn och ungdomar under 18 år, eller av unga vuxna under 26 år.

Andra läkemedel och Tecartus

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Innan du får Tecartus ska du berätta för din läkare eller sjuksköterska om du tar några läkemedel som försvagar immunsystemet, såsom kortison, eftersom dessa läkemedel kan störa effekten av Tecartus.

I synnerhet får du inte ges vissa vacciner som kallas levande vacciner:

- under de 6 veckorna innan du ges den korta kuren med lymfocytreducerande kemoterapi för att förbereda din kropp för Tecartus-cellerna.
- under Tecartus-behandling.
- efter behandling medan immunsystemet återhämtar sig.

Tala med din läkare om du måste vaccineras.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du ges detta läkemedel. Detta beror på att effekterna av Tecartus hos gravida eller ammande kvinnor är okända, och det kan skada ditt ofödda eller ditt ammade barn.

- Om du är gravid eller tror att du kan vara gravid efter behandling med Tecartus, tala omedelbart med din läkare.
- Du kommer att få göra ett graviditetstest innan behandlingen startar. Tecartus får endast ges om resultatet visar att du inte är gravid.

Diskutera graviditet med din läkare om du har fått Tecartus.

Körförmåga och användning av maskiner

Tecartus kan orsaka problem såsom förändrad eller sänkt medvetandegrad, förvirring och krampanfall under de 8 veckor som följer efter att läkemedlet har givits.

Du ska inte köra bil, använda maskiner eller delta i aktiviteter som kräver att du är uppmärksam förrän det har gått minst 8 veckor efter behandlingen med Tecartus eller din läkare säger att du är helt återställd.

Tecartus innehåller natrium, dimetylsulfoxid (DMSO) och gentamicin

Detta läkemedel innehåller 300 mg natrium (huvudkomponenten i bordssalt) i varje infusionspåse. Detta motsvarar 15 % av det rekommenderade maximala dagliga intaget av natrium för en vuxen. Det innehåller även dimetylsulfoxid och gentamicin, vilka kan orsaka svåra allergiska reaktioner.

3. Hur Tecartus ges

Tecartus ges alltid av hälso- och sjukvårdspersonal.

- Eftersom Tecartus framställs från dina egna vita blodkroppar kommer dina blodkroppar att samlas in från dig för framställning av ditt läkemedel. Din läkare kommer att samla in en del av ditt blod via en kateter som placeras i en ven (en procedur som kallas *leukoferes*). En del av dina

vita blodkroppar avskiljs från ditt blod och resten av blodet återförs till din ven. Detta kan ta 3 till 6 timmar och det kan behöva upprepas.

- Dina vita blodkroppar skickas iväg till ett center för tillverkning av Tecartus. Det tar vanligtvis cirka 2 till 3 veckor att tillverka Tecartus men tiden kan variera.

Läkemedel som ges innan Tecartus-behandling

Några dagar innan du får Tecartus kommer du att få lymfocytreducerande kemoterapi, vilket gör att de modifierade vita blodkropparna i Tecartus förökar sig i kroppen när du får läkemedlet.

Under de 30 till 60 minuterna innan du ges Tecartus kan du få andra läkemedel. Detta görs för att förhindra reaktioner på infusionen och feber. Dessa andra läkemedel kan inkludera:

- paracetamol
- ett antihistamin såsom difenhydramin.

Hur du ges Tecartus

Tecartus ges alltid av en läkare på en kvalificerad behandlingsenhet.

- Tecartus ges i en engångsdos.
- Din läkare eller sjuksköterska kommer att ge dig en enda infusion av Tecartus genom en kateter som är inlagd i en ven (detta kallas för *intravenös infusion*). Infusionen tar ungefär 30 minuter.
- Tecartus är en genetiskt modifierad version av dina egna vita blodkroppar. Den sjukvårdspersonal som hanterar behandlingen kommer därför att vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (använda skyddshandskar och skyddsglasögon) för att undvika en överföring av eventuella smittsamma sjukdomar, och kommer att följa gällande riktlinjer för hantering av humanbiologiskt avfall för rengöring eller kassering av material som kommer i kontakt med läkemedlet.

Efter det att du har fått Tecartus

- Du måste stanna kvar nära sjukhuset där du behandlades i minst 4 veckor efter Tecartus-behandlingen. Din läkare kommer att rekommendera att du återkommer till sjukhuset varje dag i minst 10 dagar eller att du stannar på sjukhuset som inneliggande patient under de första 10 dagarna efter Tecartus-behandlingen. Detta görs för att läkaren ska kunna kontrollera om din behandling fungerar och hjälpa dig om du får biverkningar.

Om du missar något besök ska du ringa läkaren eller behandlingsenheten där du fått din behandling så snart som möjligt för att boka om ditt besök.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Försök inte att behandla dina biverkningar själv.

Tecartus kan orsaka biverkningar som kan vara allvarliga eller livshotande. **Sök vård akut** om du får någon av följande biverkningar efter Tecartus-infusionen.

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- Feber, frossa, sänkt blodtryck vilket kan orsaka symtom såsom yrsel, svimningskänsla, vätska i lungorna som kan vara allvarligt och kan orsaka dödsfall (dessa är symtom på ett tillstånd som kallas *cytokinfrisättningsyndrom*)
- Medvetandeförlust eller sänkt medvetandegrad, förvirring eller minnesförlust på grund av störningar i hjärnans funktion, talsvårigheter eller sluddrigt tal, ofrivilliga skakningar (*tremor*),

krampattacker (*krampanfall*), plötslig förvirring med agitation, desorientering, hallucinationer eller irriterabilitet (*delirium*).

- Feber, frossa, vilket kan vara tecken på en infektion

Andra eventuella biverkningar

Andra biverkningar anges nedan. Om dessa biverkningar blir allvarliga ska du kontakta din läkare genast.

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- Onormalt lågt antal vita blodkroppar, vilket kan medföra en ökad risk för infektion.
- Lågt antal av de blodkroppar som hjälper till att koagulera blodet (*trombocytopeni*): symtomen kan bland annat vara omfattande eller långvariga blödningar eller stora, ihållande blåmärken.
- Högt blodtryck
- Minskat antal röda blodkroppar (cellerna som transporterar syre). Symtomen kan bland annat vara extrem trötthet och energiförlust
- Extrem trötthet
- Snabba eller långsamma hjärtslag
- Minskad mängd syre i kroppens vävnader. Symtomen kan bland annat vara förändrad hudton, förvirring, snabb andning
- Andfäddhet, hosta
- Överdriven blödning.
- Illamående, förstoppning, diarré, buksmärta, kräkningar
- Muskelsmärta, ledsmärta, skelettsmärta, smärta i armar och ben
- Brist på energi eller styrka, muskelsvaghet, svårigheter att röra sig, muskelspasmer
- Huvudvärk
- Problem med njurarna som medför att vätska stannar kvar i kroppen och ansamlas i vävnaderna (*ödem*). Detta kan leda till viktuppgång och svårigheter att andas.
- Höga halter av urinsyra och socker (*glukos*) i blodprov
- Låga halter av natrium, magnesium, fosfat, kalium eller kalcium i blodprov
- Minskad aptit, smärta i munnen
- Svårigheter att sova, ångest
- Svullnad i armar och ben, vätska runt lungorna (*utgjutning i lungsäcken*)
- Hudutslag eller hudproblem.
- Låga immunglobulinhalter. Detta visar sig genom blodprov och kan leda till infektioner.
- Ökad mängd leverenzymmer i blodprov
- Nervsmärta

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- Låga halter av albumin i blodprov
- Höga nivåer av bilirubin i blodprov.
- Oregelbunden hjärtrytm (*arytmi*).
- Oförmåga att kontrollera kropps rörelser
- Muntorrhet, uttorkning, sväljsvårigheter
- Minskad urinproduktion (på grund av njurproblem som beskrivs ovan)
- Andnöd (*andningsinsufficiens*)
- Svårigheter att andas vilket gör att du inte kan uttala hela meningar; hosta på grund av vätska i lungorna.
- Ökat tryck inuti skallen
- Blodproppar: symtom kan inkludera smärta i bröstet eller övre delen av ryggen, andningssvårigheter, blodiga upphostningar eller krampande smärta, svullnad i ett av benen, varm och mörk hud runt det smärtsamma området.
- Förändring av blodets förmåga att bilda blodproppar (*koagulopati*): symtomen kan innefatta överdriven eller långvarig blödning eller blåmärken.
- Synförändringar som gör det svårt att se saker (*synnedsättning*).

- Infusionsrelaterade reaktioner: symtomen inkluderar yrsel eller svimning, rodnad, hudutslag, klåda, feber, andfåddhet eller kräkning, buksmärta och diarré.
- Överkänslighet: symtom såsom hudutslag, nässelfeber, klåda, svullnad och allergisk chock.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Tecartus ska förvaras

Följande information är endast avsedd för läkare.

Används före utgångsdatum som anges på behållarens etikett och infusionspåsen efter EXP.

Förvaras fryst i gasfasen av flytande kväve ≤ -150 °C tills det tinas upp för användning.
Får ej återfrysas.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är brexukabtagen-autoleucel ($0,4 - 2 \times 10^8$ celler dispersion för infusion). Varje patientspecifika påse för engångsinfusion innehåller en dispersion av anti-CD19 CAR-positiva, viabla T-celler i cirka 68 ml för en måldos på 2×10^6 anti-CD19 CAR-positiva, viabla T-celler/kg för patienter med mantelcellslymfom och en måldos på 1×10^6 anti-CD19 CAR-positiva, viabla T-celler/kg för patienter med akut lymfatisk B-cellsleukemi.
Övriga innehållsämnen (hjälpämnen) är: Cryostor CS10 (innehåller DMSO), natriumklorid, humant albumin. Se avsnitt 2 ”Tecartus innehåller natrium, dimetylsulfoxid (DMSO) och återstående gentamicin”.

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade blodceller av humant ursprung.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tecartus är en klar till ogenomskinlig, vit till röd dispersion för infusion, och levereras i en infusionspåse individuellt förpackad i en metallkassett. En påse för engångsinfusion innehåller cirka 68 ml celldispersion.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”.

Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Det är viktigt att du läser hela innehållet i denna information innan du administrerar Tecartus.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas före hantering eller administrering av läkemedlet

Tecartus måste transporteras inom kliniken i stängda, okrossbara, läckagesäkra behållare.

Detta läkemedel innehåller blodceller av humant ursprung. Hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar Tecartus måste vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (använda handskar och skyddsglasögon) för att undvika potentiell överföring av smittsamma sjukdomar.

Arbetsytor och material som kan ha varit i kontakt med Tecartus måste dekontamineras enligt lokala riktlinjer för hantering av humanbiologiskt avfall.

Förberedelser innan administrering

- Säkerställ att patientens identitet (ID) matchar patientens ID-nummer på metallkassetten med Tecartus.
- Infusionspåsen med Tecartus får inte tas ut ur metallkassetten om informationen på den patientspecifika etiketten inte överensstämmer med den avsedda patienten.
- När patientens ID har bekräftats, ta ut infusionspåsen ur metallkassetten.
- Kontrollera att patientinformationen på metallkassetten etikett motsvarar den på infusionspåsens etikett.
- Inspektera infusionspåsen för eventuella skador eller sprickor före upptining. Om påsen har skador ska lokala riktlinjer för hantering av humanbiologiskt avfall följas (eller kontakta omedelbart Kite).

Upptining

- Placera infusionspåsen inuti en andra påse.
- Tina Tecartus vid ca 37 °C med hjälp av antingen vattenbad eller torr upptining tills det inte finns någon synlig is i infusionspåsen. Blanda försiktigt innehållet i påsen för att lösa upp

klumpar av cellulärt material. Om synliga cellklumpar kvarstår, fortsätt att varsamt blanda innehållet i påsen. Små klumpar av cellulärt material ska kunna sönderdelas genom varsam manuell blandning. Tecartus får inte tvättas, centrifugeras och/eller resuspenderas i nytt medium före infusion. Upptining bör ta cirka 3 till 5 minuter.

- När Tecartus har tinat är det stabilt i rumstemperatur (20 °C–25 °C) i upp till 3 timmar. Dock måste infusionen påbörjas inom 30 minuter efter att upptiningen är klar.

Använd INTE leukocytreducerande filter.

Administrering

- Läkemedlet måste administreras på en kvalificerad behandlingsenhet av läkare som har erfarenhet av behandling av hematologiska maligniteter och är utbildade i administrering och hantering av patienter som behandlas med Tecartus.
- Säkerställ att minst 1 dos av tocilizumab per patient och akututrustning finns tillgängligt före infusionen och under återhämtningsperioden. Sjukhus och tillhörande kliniker måste ha tillgång till ytterligare en dos tocilizumab inom 8 timmar från varje föregående dos. Om tocilizumab i undantagsfall inte är tillgängligt på grund av en restsituation som är listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens lista över restsituationer, säkerställa att lämpliga alternativa åtgärder i stället för tocilizumab finns tillgängliga på plats för att behandla CRS.
- Patientens identitet måste matcha patientens ID-nummer på infusionspåsen.
- Tecartus är endast avsett för autolog användning.
- Tecartus måste administreras som en intravenös infusion med hjälp av en latexfri slang för intravenöst bruk, utan leukocytreducerande filter, inom 30 minuter, antingen via gravitation eller med en peristaltisk pump.
- Skaka påsen försiktigt under infusionen för att förhindra att cellerna klumpar ihop sig. Allt innehåll i infusionspåsen måste infunderas.
- En steril injektionsvätska, lösning, som innehåller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol natrium per ml) måste användas för att skölja igenom slangen före infusionen samt för ursköljning efter infusionen. När hela Tecartus-mängden har infunderats måste infusionspåsen sköljas med 10–30 ml injektionsvätska, lösning som innehåller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) genom ”back priming” för att säkerställa att patienten infunderas så många celler som möjligt.

Åtgärder som ska vidtas för kassering av läkemedlet

Ej använt läkemedel och avfall som har varit i kontakt med Tecartus (fast och flytande avfall) måste hanteras och kasseras som potentiellt smittsamt avfall i enligt med lokala riktlinjer för hantering av humanbiologiskt avfall.

Oavsiktlig exponering

Vid oavsiktlig exponering måste lokala anvisningar för hantering av humanbiologiskt avfall följas, vilket kan omfatta att rengöra kontaminerad hud och avlägsna kontaminerade kläder. Arbetsytor och material som kan ha varit i kontakt med Tecartus måste dekontamineras med lämpligt desinfektionsmedel.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDET (GODKÄNNANDENA) FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för brexukabtagen-autoleucel är PRAC:s slutsatser följande:

Mot bakgrund av tillgängliga data om immuneffektorcellsassocierat neurotoxicitetssyndrom (ICANS) från kliniska prövningar, litteratur och spontana rapporter anser PRAC att ett orsakssamband mellan brexukabtagen-autoleucel och ICANS är en åtminstone rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller brexukabtagen-autoleucel ska ändras i enlighet med detta

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för brexukabtagen-autoleucel anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller brexukabtagen-autoleucel är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ska ändras.