

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tecartus 0,4 – 2×10^8 buněk infuzní disperze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Přípravek Tecartus (brexucabtagenum autoleucelum) je přípravek na bázi geneticky modifikovaných autologních buněk obsahující T-buňky transdukované *ex vivo* retrovirovým vektorem exprimujícím anti-CD19 chimérický antigenní receptor (CAR) obsahující myší anti-CD19 variabilní fragment jednoduchého řetězce (scFv) připojený ke kostimulační doméně CD28 a signalizační doméně CD3 zeta.

2.2. Kvalitativní a kvantitativní složení

Lymfom z pláštěvých buněk

Jeden infuzní vak přípravku Tecartus specifický pro daného pacienta obsahuje brexucabtagenum autoleucelum v koncentraci závislé na šarži autologních T-buněk, geneticky modifikovaných tak, aby exprimovaly anti-CD19 chimérický antigenní receptor (životaschopné CAR-pozitivní T-buňky). Léčivý přípravek je balen v jednom infuzním vaku celkově obsahujícím buněčnou infuzní disperzi s cílovou dávkou 2×10^6 anti-CD19 CAR-pozitivních životaschopných T-buněk/kg tělesné hmotnosti (rozmezí: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ buněk/kg) s maximálně 2×10^8 anti-CD19 CAR-pozitivních životaschopných T-buněk suspendovaných v roztoku Cryostor CS10.

Jeden infuzní vak obsahuje přibližně 68 ml infuzní disperze.

Akutní lymfoblastická leukemie

Jeden infuzní vak přípravku Tecartus specifický pro daného pacienta obsahuje brexucabtagenum autoleucelum v koncentraci závislé na šarži autologních T-buněk, geneticky modifikovaných tak, aby exprimovaly anti-CD19 chimérický antigenní receptor (životaschopné CAR-pozitivní T-buňky). Léčivý přípravek je balen v jednom infuzním vaku celkově obsahujícím buněčnou infuzní disperzi s cílovou dávkou 1×10^6 anti-CD19 CAR-pozitivních životaschopných T-buněk/kg tělesné hmotnosti s maximálně 1×10^8 anti-CD19 CAR-pozitivních životaschopných T-buněk suspendovaných v roztoku Cryostor CS10.

Jeden infuzní vak obsahuje přibližně 68 ml infuzní disperze.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 300 mg sodíku v jedné infuzi.
Jedna dávka obsahuje 0,05 ml dimethylsulfoxidu (DMSO) na jeden ml přípravku Tecartus.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní disperze.

Čirá až neprůhledná, bílá až červená disperze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Lymfom z pláštěvých buněk

Přípravek Tecartus je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z pláštěvých buněk (MCL) po dvou či více liniích systémové léčby, které zahrnovaly léčbu inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy (BTK).

Akutní lymfoblastická leukemie

Přípravek Tecartus je indikován k léčbě dospělých pacientů ve věku 26 let a starších s relabující nebo refrakterní akutní lymfoblastickou leukémií (ALL) z prekursorů B-buněk.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Tecartus musí být podáván v centru s oprávněním k této léčbě lékařem se zkušenostmi s léčbou hematologických malignit a proškoleným v podávání tohoto přípravku a léčbě pacientů léčených přípravkem Tecartus. Před podáním infuze musí být k dispozici alespoň 1 dávka tocilizumabu k použití v případě, že se vyskytne syndrom z uvolnění cytokinů (CRS), a vybavení pro léčbu emergentních situací. Léčebné centrum s oprávněním k léčbě musí mít k dispozici další dávku tocilizumabu do 8 hodin od každé předcházející dávky. Ve výjimečných případech, kdy tocilizumab není dostupný z důvodu výpadku na trhu, který byl oznámen Evropské agentuře pro léčivé přípravky, musí být před podáním infuze k dispozici místo tocilizumabu jiná vhodná dostupná léčba CRS.

Dávkování

Přípravek Tecartus je určen pouze k autolognímu použití (viz bod 4.4).

Lymfom z pláštěvých buněk

Léčba se skládá z jedné infuzní dávky obsahující infuzní disperzi CAR-pozitivních životaschopných T-buněk v jednom obalu. Cílová dávka je 2×10^6 CAR-pozitivních životaschopných T-buněk na 1 kg tělesné hmotnosti (rozmezí: 1×10^6 – 2×10^6 buněk/kg), s maximálně 2×10^8 CAR-pozitivních životaschopných T-buněk u pacientů s tělesnou hmotností více než 100 kg.

Přípravek Tecartus se u pacientů s MCL doporučuje podávat 3 až 14 dnů po dokončení lymfodepleční chemoterapie formou infuze. Dostupnost léčby musí být potvrzena před zahájením lymfodeplečního režimu.

Před léčbou (lymfodepleční chemoterapie) u pacientů s MCL

- Před infuzí přípravku Tecartus se musí podat lymfodepleční chemoterapeutický režim sestávající z cyklofosfamidu v dávce 500 mg/m^2 a fludarabinu v dávce 30 mg/m^2 . Toto podání se doporučuje 5., 4. a 3. den před infuzí přípravku Tecartus.

Akutní lymfoblastická leukemie

Léčba se skládá z jedné infuzní dávky obsahující infuzní disperzi CAR-pozitivních životaschopných T-buněk v jednom obalu. Cílová dávka je 1×10^6 CAR-pozitivních životaschopných T-buněk na kg tělesné hmotnosti, s maximálně 1×10^8 CAR-pozitivních životaschopných T-buněk u pacientů s tělesnou hmotností 100 kg a více.

Přípravek Tecartus se u pacientů s ALL doporučuje podávat 2 až 14 dnů po dokončení lymfodepleční chemoterapie. Dostupnost léčby musí být potvrzena před zahájením lymfodeplečního režimu.

Před léčbou (lymfodepleční chemoterapie) u pacientů s ALL

Před infuzí přípravku Tecartus se musí podat lymfodepleční chemoterapeutický režim sestávající z cyklofosfamidu v dávce 900 mg/m² po dobu 60 minut. Toto podání se doporučuje 2. den před infuzí přípravku Tecartus. Před infuzí přípravku Tecartus se také musí podat fludarabin v dávce 25 mg/m² po dobu 30 minut. Toto podání se doporučuje 4., 3. a 2. den před infuzí přípravku Tecartus.

Lymfom z pláštěvých buněk a akutní lymfoblastická leukemie

Premedikace

- V zájmu minimalizace potenciálních akutních infuzních reakcí se doporučuje, aby byli pacienti přibližně 1 hodinu před infuzí premedikováni 500 až 1 000 mg paracetamolu podávanými perorálně a 12,5 až 25 mg difenhydraminu podávanými intravenózně nebo perorálně (nebo ekvivalent).
- Profylaktické podávání systémových kortikosteroidů se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Monitorování před infuzí

- U některých rizikových skupin pacientů může být indikováno odložení infuze přípravku Tecartus (viz bod 4.4 – Důvody pro odložení léčby).

Monitorování po infuzi

- Pacienti musí být prvních 10 dnů po podání infuze denně monitorováni kvůli známkám a příznakům potenciálního syndromu CRS, neurologických příhod a jiných toxických projevů. Lékaři mají zvážit hospitalizaci po dobu prvních 10 dnů po podání infuze nebo při prvních známkách/příznacích syndromu z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrome, CRS) a/nebo neurologických příhod.
- Po uplynutí prvních 10 dnů od podání infuze musí být pacient monitorován podle uvážení lékaře.
- Pacienti musí být poučeni, aby se zdržovali v blízkosti (do 2 hodin jízdy) léčebného centra s oprávněním k této léčbě, a to nejméně po dobu 4 týdnů po podání infuze.

Zvláštní populace

Starší osoby

U pacientů ve věku ≥ 65 let není nutná úprava dávky.

Pacienti séropozitivní na virus hepatitidy B (HBV), virus hepatitidy C (HCV) nebo virus lidské imunodeficiency (HIV)

S výrobou přípravku Tecartus pro pacienty s pozitivním testem na HIV, aktivní infekcí HBV nebo aktivní infekcí HCV nejsou zkušenosti. Proto v této populaci nebyl dosud zjištěn poměr rizik a přínosů.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Tecartus u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Tecartus je určen pouze k intravenóznímu podání.

Přípravek Tecartus nesmí být ozářen. NEPOUŽÍVEJTE leukodepleční filtr.

Před podáním je nutno potvrdit, že totožnost pacienta odpovídá jedinečným údajům o pacientovi na infuzním vaku Tecartus a na kazetě.

Podání

- Nesmí se používat leukodepleční filtr.
- Před infuzí a během období monitorování musí být k dispozici tocilizumab a vybavení pro emergentní situace. Ve výjimečných případech, kdy tocilizumab není dostupný z důvodu výpadku na trhu, který byl oznámen Evropské agentuře pro léčivé přípravky, musí být před podáním infuze k dispozici místo tocilizumabu jiná vhodná dostupná léčba CRS.
- Pouze pro autologní použití. Ověřte, zda ID pacienta odpovídá identifikačním údajům pacienta na vaku s přípravkem Tecartus.
- Po naplnění hadiček infuzního setu podejte celý obsah vaku s přípravkem Tecartus do 30 minut buď gravitační infuzí, nebo pomocí peristaltické pumpy.

Detailní pokyny k přípravě, podávání, postupu při náhodné expozici a k likvidaci přípravku Tecartus viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Je nutné zvážit kontraindikace lymfodepleční chemoterapie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Musí být splněny požadavky pro vysledování buněčných léčivých přípravků pro moderní terapie. Aby byla zajištěna sledovatelnost, musí být po dobu 30 let uchováván záznam s názvem přípravku, číslem šarže a jménem léčeného pacienta.

Autologní použití

Přípravek Tecartus je určen výhradně k autolognímu použití a nesmí být za žádných okolností podáván jiným pacientům. Před podáním infuze se musí totožnost pacienta shodovat s identifikátory pacienta na infuzním vaku s přípravkem Tecartus a kazetě. Nepodávejte infuzi přípravku Tecartus, pokud se údaje na štítku kazety určené pro pacienta neshodují s totožností zamýšleného pacienta.

Obecná upozornění

Je nutné zvážit upozornění a opatření týkající se lymfodepleční chemoterapie.

Monitorování po infuzi

Pacienti musí být prvních 10 dnů po podání infuze denně monitorováni kvůli známkám a příznakům potenciálního syndromu CRS, neurologických příhod a jiných toxických projevů. Lékaři mají zvážit hospitalizaci po dobu prvních 10 dnů po podání infuze nebo při prvních známkách/příznacích syndromu z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrome, CRS) a/nebo neurologických příhod. Po uplynutí prvních 10 dnů od podání infuze musí být pacient monitorován podle uvážení lékaře.

Upozorněte pacienty, aby se zdržovali v blízkosti léčebného centra s oprávněním k této léčbě nejméně 4 týdny po podání infuze a vyhledali neprodleně lékařskou pomoc, pokud by se u nich vyskytly známky nebo příznaky CRS nebo neurologické nežádoucí účinky. V závislosti na závažnosti nežádoucího účinku se musí zvážit monitorování životních a orgánových funkcí.

Důvody pro odložení léčby

Vzhledem k rizikům souvisejícím s léčbou přípravkem Tecartus se musí podání infuze odložit, pokud se u pacienta vyskytne kterýkoli z následujících stavů:

- Přetrvávající závažné nežádoucí účinky (zejména plicní reakce, kardiovaskulární reakce nebo hypotenze) včetně závažných nežádoucích účinků z předchozích chemoterapií.
- Aktivní nekontrolovaná infekce nebo zánětlivé onemocnění.
- Aktivní reakce štěpu proti hostiteli (graft-versus-host disease; GvHD).

V některých případech může být léčba odložena až po podání lymfodeplečního chemoterapeutického režimu. Pokud se infuze odloží o více než 2 týdny poté, co pacient ukončil lymfodepleční chemoterapii, je nutné lymfodepleční chemoterapeutický režim podstoupit znovu (viz bod 4.2)

Sérologické testování

Před odběrem buněk pro výrobu přípravku Tecartus se musí provést vyšetření na HBV, HCV a HIV (viz bod 4.2).

Dárcovství krve, orgánů, tkání a buněk

Pacienti léčení přípravkem Tecartus nesmí darovat krev, orgány, tkáně, nebo buňky k transplantaci.

Aktivní lymfom centrální nervové soustavy (CNS)

Nejsou žádné zkušenosti s používáním tohoto léčivého přípravku u pacientů s aktivním lymfomem CNS definovaným jako metastázy v mozku potvrzené zobrazovací metodou. U ALL byli asymptomatictí pacienti s maximem onemocnění CNS-2 (definovaným jako počet bílých krvinek < 5/μl v mozkomíšním moku s přítomností lymfoblastů) bez klinicky zjevných neurologických změn léčení přípravkem Tecartus, nicméně údaje u této populace jsou omezené. U těchto populací proto nebyl poměr přínosů a rizik přípravku Tecartus stanoven.

Souběžné onemocnění

Pacienti s anamnézou poruchy CNS nebo aktivní poruchou CNS nebo nedostatečnou funkcí ledvin, jater, plic nebo srdce byli ze studií vyloučeni. Je pravděpodobné, že tito pacienti budou náchylnější k následkům nežádoucích účinků popsaných níže a vyžadují zvláštní pozornost.

Syndrom z uvolnění cytokinů

Téměř u všech pacientů se vyskytl určitý stupeň CRS. Při léčbě přípravkem Tecartus byl pozorován závažný CRS, který může být smrtelný, s mediánem doby do nástupu 3 dny (rozmezí: 1 až 13 dnů). Pacienty je nutné pečlivě sledovat, zda nevykazují známky nebo příznaky těchto příhod, jako je vysoká horečka, hypotenze, hypoxie, zimnice, tachykardie a bolest hlavy (viz bod 4.8). CRS se musí léčit na základě úvahy lékaře podle klinických příznaků pacienta a podle algoritmu léčby CRS uvedeného v tabulce 1.

Diagnóza CRS vyžaduje vyloučení alternativních příčin systémové zánětlivé odpovědi včetně infekce.

Léčení syndromu z uvolnění cytokinů spojeného s přípravkem Tecartus

Na pracovišti musí být alespoň 1 dávka tocilizumabu, inhibitoru receptoru pro interleukin-6 (IL-6), pro každého pacienta a musí být k dispozici pro podání před infuzí přípravku Tecartus. Léčebné centrum s oprávněním k léčbě musí mít k dispozici další dávku tocilizumabu do 8 hodin od podání každé předcházející dávky. Ve výjimečných případech, kdy tocilizumab není dostupný z důvodu výpadku na trhu, který byl oznámen Evropské agentuře pro léčivé přípravky, musí mít dané léčebné centrum k dispozici místo tocilizumabu jinou vhodnou dostupnou léčbu CRS.

Byly vyvinuty léčebné algoritmy ke zmírnění některých příznaků CRS u pacientů léčených přípravkem Tecartus. Patří sem podání tocilizumabu nebo tocilizumabu a kortikosteroidů, jak je shrnuto v tabulce 1. Pacienti, u kterých dojde k CRS stupně 2 nebo vyššího (např. hypotenze nereagující na podání tekutin nebo hypoxie vyžadující podání kyslíku), musí být monitorováni s použitím kontinuálního telemetrického sledování srdeční činnosti a pulzní oxymetrie. U pacientů, u kterých dojde k závažnému CRS, zvažte provedení echokardiogramu pro posouzení srdeční funkce. U závažného nebo život ohrožujícího CRS zvažte podpurnou terapii na jednotce intenzivní péče.

Je známo, že CRS je spojen s dysfunkcí cílových orgánů (např. játra, ledviny, srdce a plíce). Kromě toho může při CRS dojít ke zhoršení stávajících orgánových patologií. Pacienti s klinicky významnou poruchou srdeční funkce musí být léčeni podle postupů platných pro intenzivní péči a musí být zvažena příslušná opatření, například echokardiografie. V některých případech se může při vzniku CRS vyskytnout syndrom aktivace makrofágů (MAS) a hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH).

U pacientů se závažným nebo na léčbu nereagujícím CRS se musí zvážit vyšetření na hemofagocytující lymfohistiocytózu / syndrom aktivace makrofágů (HLH/MAS).

Buňky obsažené v přípravku Tecartus po podání tocilizumabu a kortikosteroidů nadále expandují a perzistují. Při léčbě CRS souvisejícího s podáním přípravku Tecartus se nedoporučuje použití antagonistů tumor nekrotizujícího faktoru (TNF).

Tabulka 1 Stupně CRS a pokyny k jeho léčbě

Stupeň CRS (a)	Tocilizumab	Kortikosteroidy
Stupeň 1 Příznaky vyžadují pouze symptomatickou léčbu (např. horečka, nauzea, únava, bolest hlavy, myalgie, malátnost).	Pokud nedojde ke zlepšení po 24 hodinách, podávejte tocilizumab 8 mg/kg intravenózně po dobu 1 hodiny (nesmí přesáhnout 800 mg).	N/A
Stupeň 2 Příznaky vyžadují středně intenzivní intervenci a reagují na ni. Potřeba kyslíku menší než 40 % FiO ₂ nebo hypotenze reagující na podání tekutin či nízké dávky jednoho vazopresoru nebo orgánová toxicita stupně 2 (b).	Podávejte tocilizumab (c) 8 mg/kg intravenózně po dobu 1 hodiny (nesmí přesáhnout 800 mg). Opakujte podávání tocilizumabu každých 8 hodin podle potřeby, pokud stav nereaguje na intravenózní podávání tekutin nebo zvýšení přísunu doplňkového kyslíku. Omezte na maximální množství 3 dávky během 24hodinového období; maximálně celkem 4 dávky, pokud nedojde ke klinickému zlepšení známek a příznaků CRS, nebo pokud nedojde k žádné reakci na druhou dávku nebo další dávky tocilizumabu, zvažte alternativní opatření k léčbě CRS. Pokud nastane zlepšení, tocilizumab vysaďte.	Pokud nedojde ke zlepšení do 24 hodin od zahájení podávání tocilizumabu, postupujte podle pokynů platných pro stupeň 3. Pokud ke zlepšení dojde, postupně snižujte kortikosteroidy a použijte léčbu pro stupeň 1.

Stupeň CRS (a)	Tocilizumab	Kortikosteroidy
Stupeň 3 Příznaky vyžadují agresivní intervenci a reagují na ni. Potřeba kyslíku vyšší nebo rovna 40 % FiO ₂ nebo hypotenze vyžadující vysokou dávku jednoho nebo více vazopresorů, případně orgánová toxicita stupně 3 nebo transaminitida stupně 4.	Podle stupně 2	Podávejte methylprednisolon 1 mg/kg intravenózně dvakrát denně nebo ekvivalentní množství dexametazonu (např. 10 mg intravenózně každých 6 hodin), dokud nenastane zlepšení na stupeň 1, poté postupně snižujte dávku kortikosteroidu. Pokud dojde ke zlepšení, použijte léčbu pro stupeň 2. Pokud nedojde ke zlepšení, postupujte podle pokynů jako pro stupeň 4.
Stupeň 4 Život ohrožující příznaky. Je nezbytná ventilační podpora nebo kontinuální venovenózní hemodialýza, případně nastala orgánová toxicita stupně 4 (s výjimkou transaminitidy).	Podle stupně 2	Podávejte methylprednisolon 1000 mg intravenózně denně po dobu 3 dnů. Pokud dojde ke zlepšení, postupně snižujte dávku kortikosteroidu a použijte léčbu pro stupeň 3. Pokud ke zlepšení nedojde, zvažte podání alternativních imunosupresiv.

N/A = není dostupné / neuplatňuje se

(a) Lee et al 2014.

(b) Léčba neurologických nežádoucích účinků viz tabulka 2.

(c) Podrobnosti viz souhrn údajů o přípravku pro tocilizumab.

Neurologické nežádoucí účinky

U pacientů léčených přípravkem Tecartus byly pozorovány závažné neurologické nežádoucí účinky, také známé jako neurotoxický syndrom související s polékovou aktivací imunitních efektorových buněk (ICANS), které mohou být život ohrožující nebo smrtelné. Medián doby do nástupu po infuzi přípravku Tecartus byl 7 dní (rozmezí: 1 až 262 dnů) (viz bod 4.8).

Pacienti, u kterých se vyskytne neurologická toxicita/ICANS stupně 2 nebo vyšší, musí být monitorováni pomocí kontinuálního telemetrického sledování srdeční činnosti a pulzní oxymetrie. Závažná či život ohrožující neurologická toxicita/ICANS vyžaduje podpůrnou léčbu na jednotce intenzivní péče. Musí se zvážit podání nesedativních antiepileptik, jak je klinicky indikováno pro nežádoucí účinky stupně 2 či vyššího. Byly vyvinuty algoritmy léčby ke zmírnění neurologických nežádoucích účinků u pacientů léčených přípravkem Tecartus. Patří sem podání tocilizumabu (při současném výskytu CRS) a/nebo kortikosteroidů při středně závažných, závažných nebo život ohrožujících neurologických nežádoucích účincích, jak je shrnuto v tabulce 2.

Tabulka 2 Stupně neurologických nežádoucích účinků/ICANS a pokyny k jejich léčbě

Hodnocení stupně	Souběžný CRS	Bez souběžného CRS
Stupeň 2	Podávejte tocilizumab podle pokynů k léčbě CRS stupně 2 v tabulce 1. Pokud nedojde do 24 hodin po zahájení podávání tocilizumabu ke zlepšení, podávejte dexametazon 10 mg intravenózně každých 6 hodin, dokud stav neklesne na stupeň 1 nebo nižší, pak postupně snižujte dávku kortikosteroidu. Pokud nastane zlepšení, tocilizumab vysaďte. Pokud ke zlepšení stále nedochází, použijte léčbu pro stupeň 3.	Podávejte dexametazon 10 mg intravenózně každých 6 hodin, dokud stav neklesne na stupeň 1 nebo nižší. Pokud dojde ke zlepšení, postupně snižujte kortikosteroidy.
	Zvažte podání nesedativních antiepileptik (např. levetiracetam) za účelem profylaxe záchvatů.	

Hodnocení stupně	Souběžný CRS	Bez souběžného CRS
Stupeň 3	Podávejte tocilizumab podle pokynů k léčbě CRS stupně 2 v tabulce 1. Kromě toho podejte s první dávkou tocilizumabu intravenózně 10 mg dexametazonu a dávku opakujte každých 6 hodin. Pokračujte v podávání dexametazonu, dokud stav neklesne na stupeň 1 nebo nižší, pak postupně snižujte dávku kortikosteroidu. Pokud dojde ke zlepšení, vysadte tocilizumab a použijte léčbu pro stupeň 2. Pokud ke zlepšení stále nedochází, použijte léčbu pro stupeň 4.	Podávejte dexametazon 10 mg intravenózně každých 6 hodin. Pokračujte v podávání dexametazonu, dokud stav neklesne na stupeň 1 nebo nižší, pak postupně snižujte dávku kortikosteroidu. Pokud nedojde ke zlepšení, postupujte podle pokynů jako pro stupeň 4.
	Zvažte podání nesedativních antiepileptik (např. levetiracetam) za účelem profylaxe záchvatů.	
Stupeň 4	Podávejte tocilizumab podle pokynů k léčbě CRS stupně 2 v tabulce 1. Podejte methylprednisolon 1000 mg intravenózně denně s první dávkou tocilizumabu a pokračujte v podávání methylprednisolonu 1000 mg intravenózně denně další 2 dny. Pokud dojde ke zlepšení, použijte léčbu pro stupeň 3. Pokud ke zlepšení nedojde, zvažte podání alternativních imunosupresiv.	Podávejte methylprednisolon 1000 mg intravenózně denně po dobu 3 dnů. Pokud dojde ke zlepšení, použijte léčbu pro stupeň 3. Pokud nedojde ke zlepšení, zvažte podání alternativních imunosupresiv.
	Zvažte podání nesedativních antiepileptik (např. levetiracetam) za účelem profylaxe záchvatů.	

Infekce a febrilní neutropenie

Při léčbě přípravkem Tecartus byly velmi často pozorovány závažné infekce, které by mohly být život ohrožující (viz bod 4.8).

Pacienti musí být sledováni, zda se u nich neobjevují známky a příznaky infekce před infuzí, během ní a po ní, a mají být náležitým způsobem léčeni. Musí být podána profylaktická antibiotika dle standardních pokynů zdravotnického zařízení.

U pacientů byla po podání infuze přípravku Tecartus pozorována febrilní neutropenie (viz bod 4.8), která se může vyskytovat souběžně s CRS. V případě febrilní neutropenie vyhodnoťte infekci a nasadte léčbu širokospektrými antibiotiky, tekutinami a další podpůrnou léčbu tak, jak je indikováno.

U pacientů s potlačenou imunitou byly hlášeny život ohrožující a smrtelné oportunní infekce včetně diseminovaných mykotických infekcí a reaktive viru (např. HHV-6 a progresivní multifokální leukoencefalopatie). S možností těchto infekcí je zapotřebí počítat u pacientů s neurologickými příhodami a musí se provést vhodná diagnostická vyšetření.

Reaktivace viru

U pacientů léčených léčivými přípravky cílenými proti B-buňkám může dojít k reaktivaci virů, např. reaktivaci viru hepatitidy B (HBV), což by mohlo vést k fulminantní hepatitidě, selhání jater a úmrtí.

Dlouhotrvající cytopenie

U pacientů se mohou po několik týdnů od lymfodepleční chemoterapie a infuze přípravku Tecartus projevovat cytopenie a musí se léčit podle standardních doporučení. Po infuzi přípravku Tecartus se velmi často vyskytovaly dlouhotrvající cytopenie stupně 3 či vyššího a zahrnovaly trombocytopenii,

neutropenii a anémii (viz bod 4.8). Po infuzi přípravku Tecartus se musí sledovat krevní obraz pacienta.

Hypogamaglobulinemie

U pacientů léčených přípravkem Tecartus se může vyskytnout aplazie B-buněk vedoucí k hypogamaglobulinemii. U pacientů léčených přípravkem Tecartus byla velmi často pozorována hypogamaglobulinemie (viz bod 4.8). Hypogamaglobulinemie predisponuje pacienty k infekcím. Po léčbě přípravkem Tecartus je nutné monitorovat hladiny imunoglobulinů, dodržovat preventivní opatření proti infekci, zajistit antibiotickou profylaxi a substituci imunoglobulinu v případě opakovaně se vyskytujících infekcí, přičemž se musí postupovat podle standardních doporučení.

Hypersenzitivní reakce

Závažné hypersenzitivní reakce včetně anafylaktické reakce mohou být následkem podání DMSO nebo zbytkového gentamicinu obsaženého v přípravku Tecartus.

Sekundární malignity

U pacientů léčených přípravkem Tecartus se mohou rozvinout sekundární malignity. Pacienti musí být sledováni po celou dobu jejich života z hlediska sekundárních malignit. V případě, že se vyskytne sekundární malignita, kontaktujte držitele a vyžádejte si pokyny k odběru vzorků od pacienta k testování.

Syndrom nádorového rozpadu (TLS)

Příležitostně byl pozorován TLS, který může být závažný. Aby bylo minimalizováno riziko TLS, má být pacientům se zvýšenou hladinou kyseliny močové nebo s vysokou nádorovou zátěží podán před infuzí přípravku Tecartus alopurinol nebo alternativní profylaktický přípravek. Znamky a příznaky TLS musí být sledovány a příhody léčeny podle standardních doporučení.

Předchozí transplantace kmenových buněk (GvHD)

Nedoporučuje se, aby pacientům, kteří podstoupili alogenní transplantaci kmenových buněk a trpí aktivní akutní nebo chronickou GvHD, byla podána léčba přípravkem Tecartus kvůli potenciálnímu riziku zhoršení GvHD.

Předchozí léčba anti-CD19

Přípravek Tecartus se nedoporučuje, pokud u pacienta došlo po předchozí anti-CD-19 léčbě k relapsu s CD19-negativním onemocněním.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 300 mg sodíku v infuzi, což odpovídá 15 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Dlouhodobé sledování

Očekává se, že pacienti budou zařazeni do registru a budou v registru sledováni pro lepší porozumění dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti přípravku Tecartus.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Preventivní používání systémových kortikoidů může ovlivňovat aktivitu přípravku Tecartus. Preventivní používání systémových kortikosteroidů se proto před podáním infuze nedoporučuje (viz bod 4.2).

Podání kortikosteroidů podle standardů pro léčbu toxicity neovlivňuje expanzi a perzistenci CAR T buněk.

Živé vakcíny

Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami během léčby přípravkem Tecartus nebo po ní nebyla studována. Jako preventivní opatření se očkování živými virovými vakcínami nedoporučuje po dobu alespoň 6 týdnů před zahájením lymfodepleční chemoterapie, během léčby přípravkem Tecartus a až do obnovení imunitního systému po léčbě.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Před zahájením léčby přípravkem Tecartus se u žen ve fertilním věku musí ověřit, zda nejsou těhotné.

Informace o potřebě účinné antikoncepce u pacientů léčených lymfodepleční chemoterapií naleznete v informacích o předepisování lymfodepleční chemoterapie.

Neexistují dostatečné údaje o expozici, aby mohlo být vydáno doporučení ohledně doby používání antikoncepce po léčbě přípravkem Tecartus.

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití přípravku Tecartus u těhotných žen. Nebyly provedeny žádné studie reprodukční a vývojové toxicity přípravku Tecartus u zvířat pro určení toho, zda může přípravek způsobit poškození plodu při podávání těhotným ženám (viz bod 5.3).

Není známo, zda může přípravek Tecartus proniknout k plodu. Jestliže transdukované buňky přejdou přes placentu, mohou na základě mechanismu jejich účinku způsobit fetální toxicitu, včetně lymfocytopenie B-buněk. Proto se podávání přípravku Tecartus nedoporučuje těhotným ženám nebo u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci. Těhotné ženy musí být upozorněny na potenciální rizika pro plod. Těhotenství po léčbě přípravkem Tecartus se musí prodiskutovat s ošetřujícím lékařem.

U novorozenců matek léčených přípravkem Tecartus se musí zvážit vyšetření hladin imunoglobulinů a B-buněk.

Kojení

Není známo, zda se přípravek Tecartus vylučuje do lidského mateřského mléka nebo zda může kojením proniknout k dítěti. Ženy, které kojí, musí být poučeny o možném riziku pro kojené dítě.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účinku přípravku Tecartus na fertilitu. Účinky na mužskou a ženskou fertilitu nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Tecartus má výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Vzhledem k možnosti výskytu neurologických příhod včetně změny duševního stavu či epileptických záchvatů nesmí pacienti řídit ani obsluhovat těžké nebo potenciálně nebezpečné stroje nejméně 8 týdnů od podání infuze nebo dokud neodezní neurologické nežádoucí účinky.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Lymfom z pláštěvých buněk

Údaje o bezpečnosti v tomto bodě popisují zkušenosti s expozicí přípravku Tecartus ve studii ZUMA-2 fáze 2, v níž celkem 82 pacientů s relabujícím/refrakterním MCL dostalo jednorázovou dávku CAR-pozitivních životaschopných T buněk (2×10^6 nebo $0,5 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T buněk/kg) v doporučené dávce, která byla založena na tělesné hmotnosti.

Nejvýznamnějšími a často se vyskytujícími nežádoucími účinky byly CRS (91 %), infekce (55 %) a encefalopatie (51 %).

Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 56 % pacientů. Nejčastější závažné nežádoucí účinky zahrnovaly encefalopatii (26 %), infekce (28 %) a syndrom z uvolnění cytokinů (15 %).

Nežádoucí účinky stupně 3 nebo vyššího byly hlášeny u 67 % pacientů. Nejčastější nehematologické nežádoucí účinky stupně 3 nebo vyššího zahrnovaly infekce (34 %) a encefalopatii (24 %). Nejčastější hematologické nežádoucí účinky stupně 3 nebo vyššího zahrnovaly neutropenii (99 %), leukopenii (98 %), lymfopenii (96 %), trombocytopenii (65 %) a anémii (56 %).

Akutní lymfoblastická leukemie

Údaje o bezpečnosti v tomto bodě popisují zkušenosti s expozicí přípravku Tecartus ve studii ZUMA-3, fáze 1/2, v níž celkem 100 pacientů s relabující/refrakterní ALL z prekursorů B-buněk dostalo jednorázovou dávku CAR-pozitivních životaschopných T-buněk ($0,5 \times 10^6$, 1×10^6 nebo 2×10^6 anti-CD19 CAR T-buněk/kg) v doporučené dávce, která byla založena na tělesné hmotnosti.

Nejvýznamnějšími a nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky byly CRS (91 %), encefalopatie (57 %) a infekce (41 %).

Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 70 % pacientů. Nejčastější závažné nežádoucí účinky zahrnovaly CRS (25 %), infekce (22 %) a encefalopatii (21 %).

Nežádoucí účinky stupně 3 nebo vyššího byly hlášeny u 76 % pacientů. Nejčastější nehematologické nežádoucí účinky stupně 3 nebo vyššího zahrnovaly infekce (27 %), CRS (25 %) a encefalopatii (22 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky popsáné v tomto bodě byly zjištěny u celkem 182 pacientů vystavených působení přípravku Tecartus ve dvou multicentrických pivotních klinických studiích, ve studii ZUMA-2 (n = 82) a ve studii ZUMA-3 (n = 100). Tyto účinky jsou vyjádřeny podle třídy orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky vyjádřeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 3 Nežádoucí účinky zjištěné u přípravku Tecartus

Třída orgánových systémů (SOC)	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace		
	Velmi časté	Infekce způsobené blíže neurčenými patogeny Bakteriální infekce Mykotické infekce Virové infekce
Poruchy krve a lymfatického systému		
	Velmi časté	Leukopenie ^a Neutropenie ^a Lymfopenie ^a Trombocytopenie ^a Anemie ^a Febrilní neutropenie
	Časté	Koagulopatie
Poruchy imunitního systému		
	Velmi časté	Syndrom z uvolnění cytokinů ^b Hypogamaglobulinemie
	Časté	Hypersenzitivita Hemofagocytující lymfohistiocyóza
Poruchy metabolismu a výživy		
	Velmi časté	Hypofosfatemie ^a Snížená chuť k jídlu Hypomagnezemie Hyperglykemie ^a
	Časté	Hypoalbuminemie ^a Dehydratace
Psychiatrické poruchy		
	Velmi časté	Delirium Úzkost Nespavost
Poruchy nervového systému		
	Velmi časté	Encefalopatie Třes Bolest hlavy Afázie Závrať Neuropatie
	Časté	Záchvat Ataxie Zvýšený intrakraniální tlak
Srdeční poruchy		
	Velmi časté	Tachykardie Bradykardie
	Časté	Neventrikulární arytmie
Cévní poruchy		
	Velmi časté	Hypotenze Hypertenze Krvácení
	Časté	Trombóza
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
	Velmi časté	Kašel Dyspnoe Pleurální výpotek Hypoxie
	Časté	Respirační selhání Plicní edém

Třída orgánových systémů (SOC)	Frekvence	Nežádoucí účinky
Gastrointestinální poruchy		
	Velmi časté	Nauzea Průjem Zácpa Bolest břicha Zvracení Bolest úst
	Časté	Sucho v ústech Dysfagie
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
	Velmi časté	Vyrážka Kožní porucha
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
	Velmi časté	Muskuloskeletální bolest Motorická dysfunkce
Poruchy ledvin a močových cest		
	Velmi časté	Renální insuficience
	Časté	Snížený výdej moči
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
	Velmi časté	Edém Únava Pyrexie Bolest Zimnice
Poruchy oka		
	Časté	Postižení zraku
Vyšetření		
	Velmi časté	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy ^a Zvýšená hladina kyseliny močové v krvi ^a Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy ^a Hypokalcemie ^a Hyponatremie ^a Zvýšená hladina přímého bilirubinu ^a Hypokalemie ^a
	Časté	Zvýšená hladina bilirubinu ^a
V tabulce 3 jsou uvedeny pouze cytopenie, které měly (i) nové klinické následky nebo došlo k jejich zhoršení nebo (ii) vyžadovaly léčbu, případně (iii) si vyžádaly úpravu léčby. ^a Frekvence vychází z laboratorního parametru stupně 3 nebo vyšších. ^b Viz bod Popis vybraných nežádoucích účinků. Datum ukončení sběru údajů ZUMA-2: 24. července 2021; datum ukončení sběru údajů dat ZUMA-3: 23. července 2021		

Popis vybraných nežádoucích účinků ze studií ZUMA-2 a ZUMA-3 (n = 182)

Syndrom z uvolnění cytokinů

CRS se vyskytl u 91 % pacientů. U dvaceti procent (20 %) pacientů došlo k výskytu CRS stupně 3 nebo vyššího (závažný nebo život ohrožující). Medián doby do nástupu byl 3 dny (rozmezí: 1 až 13 dnů) a medián trvání byl 9 dnů (rozmezí: 1 až 63 dnů). Devadesát sedm procent (97 %) pacientů se z CRS zotavilo.

Nejčastějšími známkami nebo příznaky spojenými s CRS u pacientů, u nichž došlo ke vzniku CRS, byly pyrexie (94 %), hypotenze (64 %), hypoxie (32 %), zimnice (31 %), tachykardie (27 %), sinusová tachykardie (23 %), bolest hlavy (22 %), únava (16 %) a nauzea (13 %). Závažné nežádoucí účinky, které mohou být spojeny s CRS, zahrnovaly hypotenzi (22 %), pyrexii (15 %), hypoxii (9 %),

tachykardii (3 %), dyspnoei (2 %) a sinusovou tachykardií (2 %). Pokyny pro monitorování a léčbu naleznete v bodě 4.4.

Neurologické příhody a nežádoucí účinky

Neurologické nežádoucí účinky se vyskytly u 69 % pacientů. U třiceti dvou procent (32 %) pacientů došlo k nežádoucím účinkům stupně 3 nebo vyššího (závažné nebo život ohrožující). Medián doby do nástupu byl 7 dnů (rozmezí: 1 až 262 dnů). Z neurologických příhod se zotavilo 113 ze 125 pacientů (90,4 %), přičemž medián trvání byl 12 dnů (rozmezí: 1 až 708 dnů). U tří pacientů docházelo k neurologickým příhodám v době úmrtí, včetně jednoho pacienta s hlášenou příhodou závažné encefalopatie a jiného pacienta s hlášenou příhodou závažného stavu zmatenosti. Zbývající nevyřešené neurologické příhody byly stupně 2. Devadesát tři procent všech léčených pacientů utrpělo první CRS nebo neurologickou příhodu během prvních 7 dnů po infuzi přípravku Tecartus.

Nejčastější neurologické nežádoucí účinky zahrnovaly třes (32 %), stav zmatenosti (27 %), encefalopatii (27 %), afázii (21 %) a agitovanost (11 %). U pacientů, jimž byl podáván přípravek Tecartus, byly hlášeny závažné nežádoucí účinky včetně encefalopatie (15 %), afázie (6 %) a stavu zmatenosti (5 %). ICANS byl v klinických studiích hlášen jako závažný neurologický nežádoucí účinek v nízké frekvenci (2 %). ICANS pozorovaný v klinických studiích byl uváděn jako nežádoucí účinek – encefalopatie. U pacientů léčených přípravkem Tecartus se vyskytly závažné případy otoku mozku, které mohou být smrtelné. Pokyny pro monitorování a léčbu naleznete v bodě 4.4.

ICANS byl hlášen po uvedení na trh v kontextu s neurologickou toxicitou.

Febrilní neutropenie a infekce

Febrilní neutropenie byla po podání infuze přípravku Tecartus zjištěna u 12 % pacientů. Infekce se vyskytly u 87 ze 182 pacientů léčených přípravkem Tecartus ve studii ZUMA-2 a ZUMA-3. Infekce stupně 3 nebo vyššího (závažné, život ohrožující nebo smrtelné) se vyskytly u 30 % pacientů včetně infekcí nespecifikovanými patogeny, bakteriemi, plísněmi a viry u 23 %, 8 %, 2 % resp. 4 % pacientů. Pokyny pro monitorování a léčbu naleznete v bodě 4.4.

Dlouhotrvající cytopenie

Cytopenie jsou velmi časté po předchozí lymfodepleční chemoterapii a léčbě přípravkem Tecartus.

Dlouhotrvající cytopenie (přetrvávající či začínající ve 30. dni či později) stupně 3 nebo vyššího se objevily u 48 % pacientů a zahrnovaly neutropenii (34 %), trombocytopenii (27 %) a anemii (15 %). Pokyny pro léčbu naleznete v bodě 4.4.

Hypogamaglobulinemie

Hypogamaglobulinemie se vyskytla u 12 % pacientů. Hypogamaglobulinemie stupně 3 nebo vyššího se vyskytla u 1 % pacientů. Pokyny pro léčbu naleznete v bodě 4.4.

Imunogenita

Imunogenita přípravku Tecartus byla hodnocena pomocí enzymové imunoanalýzy na imunosorbentech (ELISA) pro detekci vazebných protilátek proti FMC63, původní protilátce anti-CD19 CAR. K dnešnímu dni nebyla u pacientů s MCL pozorována žádná imunogenita protilátek T-buněk anti-CD19 CAR. Na základě výchozí screeningové analýzy bylo 17 testovaných pacientů v kterémkoli časovém bodě studie ZUMA-2 pozitivních na protilátky, ovšem potvrzující ortogonální analýza na buněčné bázi prokázala, že všech 17 pacientů ve studii ZUMA-2 mělo negativní test na protilátky ve všech testovaných časových bodech. Na základě výchozí screeningové analýzy mělo 16 pacientů v kterémkoli časovém bodě studie ZUMA-3 pozitivní test na protilátky. Z pacientů s hodnotitelnými vzorky při konfirmačním testování byla u dvou pacientů potvrzena pozitivita na protilátky po léčbě. Jeden ze dvou pacientů měl potvrzený pozitivní výsledek testu na protilátky v 6. měsíci. Druhý pacient měl potvrzený pozitivní výsledek testu na protilátky po opakované léčbě ve 28. dnu a 3. měsíci. Nejsou žádné důkazy o tom, že u těchto pacientů došlo ke změně kinetiky počáteční expanze, funkce T-buněk CAR a perzistence přípravku Tecartus, případně bezpečnosti a účinnosti přípravku Tecartus.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Neexistují žádné údaje ohledně příznaků předávkování přípravkem Tecartus.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná cytostatika, ATC kód: L01XL06.

Mechanismus účinku

Přípravek Tecartus, imunoterapeutický přípravek vytvořený z geneticky modifikovaných autologních T-buněk cílených na CD19, se váže na nádorové buňky exprimující CD19 a normální B-buňky. Po spojení anti-CD19 CAR T-buněk s cílovými buňkami exprimujícími CD19 aktivují kostimulační doména CD28 a signalizační doména CD3-zeta následné signalizační kaskády, což vede u T-buněk k aktivaci, proliferaci, získání efektorových funkcí a sekreci zánětlivých cytokinů a chemokinů. Tento sled dějů vede k usmrcení buněk exprimujících CD19.

Farmakodynamické účinky

Ve studii ZUMA-2 i ve studii ZUMA-3 byly hodnoceny farmakodynamické odpovědi po podání infuze přípravku Tecartus po dobu 4 týdnů prostřednictvím měření přechodného zvýšení cytokinů, chemokinů a jiných molekul v krvi. Byly analyzovány hladiny cytokinů a chemokinů, jako jsou IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , interferon gama (IFN- γ) a alfa receptor IL-2. Maximální zvýšení bylo obecně pozorováno v prvních 8 dnech po infuzi a hladiny se obecně navrátily k výchozím hodnotám během 28 dnů.

Vzhledem k „on-target, off-tumor“ účinku přípravku Tecartus se dá očekávat, že po léčbě může dojít k výskytu aplazie B buněk.

Translační analýzy provedené za účelem identifikace souvislostí mezi hladinami cytokinů a incidencí CRS nebo neurologických příhod ukázaly, že vyšší hladiny (maximum a AUC v 1. měsíci) několika sérových analytů, včetně IL-6, IL-10 a TNF- α , byly spojeny s neurologickými nežádoucími účinky stupně 3 nebo vyššího a CRS stupně 3 nebo vyššího.

Klinická účinnost a bezpečnost

Relabující nebo refrakterní MCL: ZUMA-2

Účinnost a bezpečnost přípravku Tecartus u dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním MCL, kteří již předtím byli léčeni antracyklinem nebo chemoterapií obsahující bendamustin, protilátku proti CD20, a inhibitor Brutonovy tyrosinkinázy (BTKi) (ibrutinib nebo acalabrutinib), byla hodnocena v otevřeném multicentrickém jednoramenném klinickém hodnocení fáze 2. U pacientů zařazených do studie rovněž došlo k progresi onemocnění po posledním režimu nebo refrakternímu onemocnění po poslední léčbě. Pacienti s aktivními nebo závažnými infekcemi, po předchozí alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT), s detekovatelnými maligními buňkami v mozkomíšním moku nebo metastázami v mozku a jakýmkoliv lymfomem CNS nebo poruchami CNS v anamnéze byli nezpůsobilí. Ve studii ZUMA-2 bylo zařazeno celkem 74 pacientů (*tj.* podstoupilo leukaferézu) a 68 z těchto pacientů bylo léčeno přípravkem Tecartus. Tři pacienti neobdrželi přípravek Tecartus kvůli

závadě ve výrobě. Dva další pacienti nebyly léčeni kvůli progresi onemocnění (úmrť) po leukaferéze. Jeden pacient nebyl léčen přípravkem Tecartus po podání lymfodepleční chemoterapie kvůli probíhající aktivní fibrilaci síní. Celkový analyzovaný soubor (full analysis set, FAS) byl definován jako všichni pacienti, kteří podstoupili leukaferézu. Souhrn výchozích charakteristik pacientů uvádí tabulka 4.

Tabulka 4 Souhrn výchozích charakteristik pro studii ZUMA-2

Kategorie	Všichni, jimž byla provedena leukaferéza (FAS) (n=74)
<i>Věk (roky)</i>	
Medián (min, max)	65 (38, 79)
≥ 65	58 %
Mužské pohlaví	84 %
Medián počtu předchozích terapií (min, max)	3 (1; 5)
<i>Relabující/refrakterní podskupina</i>	
Relabující po auto SCT	42 %
Refrakterní na poslední léčbu MCL	39 %
Relabující po poslední léčbě MCL	19 %
Pacienti s onemocněním IV. stadia	86 %
Pacienti se zasažením kostní dřeně	51 %
<i>Morfologická charakteristika</i>	
Klasický MCL	54 %
Blastoidní MCL	26 %
Jiné	1 %
Není známo	19 %
<i>Podávaná překlenovací léčba</i>	
Ano	38 %
Ne	62 %
<i>Ki-67 IHC podle centrální laboratoře</i>	
N	49
Medián	65 %
Auto SCT, autologní transplantát kmenových buněk; IHC, imunohistochemie; Max, maximum; MCL, lymfom z pláštěvých buněk; Min, minimum.	

Přípravek Tecartus byl podáván pacientům ve formě jednorázové intravenózní infuze v cílové dávce 2×10^6 anti-CD19 CAR T buněk/kg (maximální povolená dávka: 2×10^8 buněk) po lymfodeplečním chemoterapeutickém režimu zahrnujícím intravenózní podávání cyklofosfamidu 500 mg/m^2 a fludarabinu 30 mg/m^2 , které byly podávány oba 5., 4. a 3. den před léčbou. Překlenovací terapie mezi leukaferézou a lymfodepleční chemoterapií byla povolena pro kontrolu zátěže vyvolané onemocněním.

Pro pacienty léčené přípravkem Tecartus byl medián doby od leukaferézy do uvolnění přípravku 13 dnů (rozmezí: 9 až 20 dnů) a medián doby od leukaferézy do infuze přípravku Tecartus byl 27 dnů (rozmezí: 19 až 74 dnů s výjimkou jedné extrémní hodnoty 134 dnů). Medián velikosti dávky byl $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-buněk/kg. Všichni pacienti obdrželi infuzi přípravku Tecartus v den 0 a byli hospitalizováni minimálně do dne 7.

Primárním cílovým parametrem byla míra objektivní odpovědi (ORR) stanovená podle kritérií Lugano 2014 nezávislým posuzovacím výborem. Sekundární cílové parametry zahrnovaly trvání odpovědi (DOR), celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS) a závažnost nežádoucích příhod.

Pro primární analýzu byla množina analýzy definována a priori a obsahovala prvních 60 pacientů léčených přípravkem Tecartus, kteří byli hodnoceni z hlediska odpovědi za 6 měsíců po hodnocení onemocnění v týdnu 4 od infuze přípravku Tecartus. V této analyzované množině 60 pacientů bylo ORR 93 % s mírou CR 67 %. ORR byla významně vyšší než předem stanovená historická míra kontroly 25 % s 1strannou hladinou významnosti 0,025 ($p < 0,0001$).

Aktualizované analýzy účinnosti po 24 měsících sledování byly provedeny na základě modifikovaného analyzovaného souboru s léčebným záměrem (mITT), který zahrnoval 68 pacientů léčených přípravkem Tecartus. V analýze 24měsíčního sledování byl výskyt ORR u 68 pacientů v analyzovaném souboru mITT 91 % a výskyt CR 68 %.

Výsledky FAS z primární analýzy i z analýzy 24měsíčního sledování jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5 Souhrn výsledků účinnosti pro studii ZUMA-2

Kategorie	Všichni, jimž byla provedena leukaferéza ^a (FAS) (n = 74)	
	Primární analýza	24měsíční sledování
Výskyt objektivní odpovědi (ORR), n (%) [95% CI]	62 (84 %) [73,4; 91,3]	62 (84 %) [73,4; 91,3]
CR n (%) [95% CI]	44 (59 %) [47,4; 70,7]	46 (62 %) [50,1; 73,2]
PR n (%) [95% CI]	18 (24 %) [15,1; 35,7]	16 (22 %) [12,9; 32,7]
Trvání odpovědi (DOR)^b		
Medián v měsících [95% CI]	NR [10,4; NE]	28,2 (13,5; 47,1)
Rozmezí ^c v měsících	0,0+; 35,0+	0,0+; 53,0+
Průběžné odpovědi, CR+PR, CR, n (%) ^d	32 (43 %), 30 (41 %)	25 (34 %), 25 (34 %)
Přežití bez progresu		
Medián, měsíce [95% CI]	16,2 [9,9; NE]	24,0 (10,1; 48,2)
Celkové přežití		
Medián, měsíce [95% CI]	NR [24,6; NE]	47,4 (24,6; NE)
OS po 6 měsících (%) [95% CI]	83,6 [72,9; 90,3]	83,6 [72,9; 90,3]
OS po 12 měsících (%) [95% CI]	76,6 [65,1; 84,8]	76,7 [65,3; 84,8]
OS po 24 měsících (%) [95% CI]	66,5 [52,8; 77,1]	63,0 [50,9; 70,3]
OS po 30 měsících (%) [95% CI]	Neuplatňuje se	56,2 (44,1; 66,7)
OS po 36 měsících (%) [95% CI]	Neuplatňuje se	53,9 (41,5; 64,8)
OS po 54 měsících (%) [95% CI]	Neuplatňuje se	38,7 (24,8; 52,4)
Medián následného sledování v měsících (min, max)	16,8 [7,2; 37,6]	36,6 (27,3; 57,0)

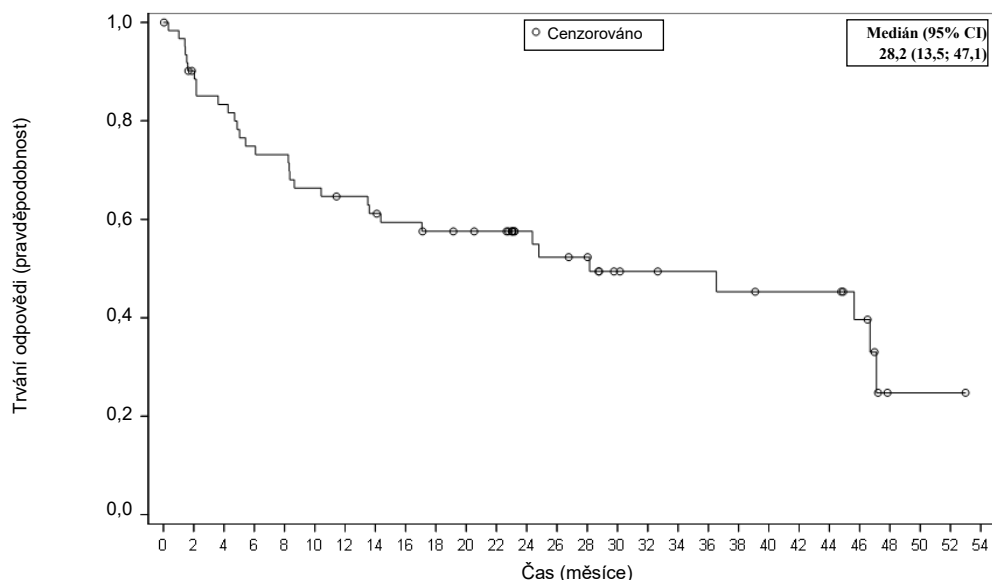
CI, interval spolehlivosti; CR, úplná remise; FAS, celkový analyzovaný soubor; NE, nelze odhadnout; NR, nedosaženo; OS, celkové přežití; PR, částečná remise.

a Ze 74 pacientů, kteří byli zařazeni (tj. podstoupili leukaferézu) 69 pacientů dostávalo lymfodepleční chemoterapii a 68 pacientů dostávalo přípravek Tecartus.

b Mezi všemi respondéry. DOR se měří ode dne první objektivní odpovědi do dne progresu nebo úmrtí.

c Znaménko + označuje cenzorovanou hodnotu.

d V hraniční den porízení dat. Procenta se vypočítají tak, že se celkový počet pacientů v analyzované množině použije jako jmenovatel.

Obrázek 1 Kaplanova-Meierova DOR ve FAS

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Tecartus u všech podskupin pediatrické populace při léčbě MCL (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Relabující nebo refrakterní ALL z prekursorů B-buněk: ZUMA-3

V otevřeném multicentrickém klinickém hodnocení fáze 2 byla hodnocena účinnost a bezpečnost přípravku Tecartus u dospělých pacientů s relabující nebo refrakterní ALL z prekursorů B-buněk. Relabující nebo refrakterní onemocnění bylo definováno jednou z těchto podmínek: primárně refrakterní; první relaps po remisi trvající ≤ 12 měsíců; relabující nebo refrakterní onemocnění po druhé nebo další linii léčby; relabující nebo refrakterní onemocnění po alogenní transplantaci kmenových buněk (allo-SCT) (za podmínky, že transplantace byla provedena ≥ 100 dnů před zařazením, a že po dobu ≤ 4 týdny před zařazením nebyla podávána imunosupresiva). Ze studie byli vyloučeni pacienti s aktivními nebo závažnými infekcemi, aktivní reakcí štetu proti hostiteli a s jakoukoli poruchou CNS v anamnéze. Pacienti s onemocněním CNS-2 bez klinicky zjevných neurologických změn byli způsobilí k účasti. Do studie fáze 2 ZUMA-3 bylo zařazeno celkem 71 pacientů (tj. byla jim provedena leukaferéza) a 55 pacientů bylo léčeno přípravkem Tecartus. Šest pacientů neobdrželo přípravek Tecartus v důsledku chyby při výrobě. Osm dalších pacientů nebylo léčeno, hlavně kvůli nežádoucím účinkům po leukaferéze. Dva pacienti, jimž byla provedena leukaferéza a podána lymfodepleční chemoterapie, nebyli léčeni přípravkem Tecartus; u jednoho pacienta došlo k bakteriémií a neutropenické horečce a druhý pacient po lymfodepleční chemoterapii nesplňoval kritéria způsobilosti. Skupina FAS zahrnovala všechny pacienty, kterým byla provedena leukaferéza, a analýza skupiny s modifikovaným záměrem léčit (mITT) zahrnovala všechny pacienty, kterým byla provedena leukaferéza a kteří byli léčeni přípravkem Tecartus ve fázi 2. Souhrn výchozích charakteristik pacientů je uveden v tabulce 6.

Tabulka 6 Souhrn výchozích charakteristik ve studii fáze 2 ZUMA-3

Kategorie	Všichni s provedenou leukaferézou (FAS) (n = 71)	Všichni léčení (mITT) (n = 55)
<i>Věk (roky)</i>		
Medián (min., max.)	44 (19 až 84)	40 (19 až 84)
Mužské pohlaví	58 %	60 %
Běloši	72 %	67 %
Primárně refrakterní onemocnění	30 %	33 %

Kategorie	Všichni s provedenou leukaferézou (FAS) (n = 71)	Všichni léčení (mITT) (n = 55)
Relabující/refrakterní onemocnění po ≥ 2 liniích léčby	76 %	78 %
Relaps během ≤ 12 měsíců po první remisi	28 %	29 %
<i>Počet linií předchozí léčby</i>		
Medián (min., max.)	2 (1 až 8)	2 (1 až 8)
≥ 3	48 %	47 %
<i>Předchozí léčba</i>		
Allo-SCT	39 %	42 %
Blinatumomab	46 %	45 %
Inotuzumab	23 %	22 %
Filadelfský chromozom (Ph ⁺)	27 %	27 %
Allo-SCT, alogenní transplantace kmenových buněk; Max., maximum; Min., minimum		

Po lymfodepleční chemoterapii byl přípravek Tecartus podán pacientům v jedné intravenózní infuzi s cílovou dávkou 1×10^6 anti-CD19 CAR T-buněk/kg (maximální povolená dávka: 1×10^8 buněk). Lymfodepleční režim sestával z cyklofosfamidu 900 mg/m^2 intravenózně po dobu 60 minut 2. den před infuzí přípravku Tecartus a fludarabinu 25 mg/m^2 intravenózně po dobu 30 minut 4., 3. a 2. den před infuzí přípravku Tecartus. Z 55 pacientů, kteří dostali přípravek Tecartus, 51 pacientů dostalo ke kontrole zátěže onemocněním překlenovací léčbu mezi leukaferézou a lymfodepleční chemoterapií.

Medián doby od leukaferézy do podání přípravku byl 16 dnů (rozmezí: 11 až 42 dnů) a medián doby od leukaferézy do infuze přípravku Tecartus byl 29 dnů (rozmezí: 20 až 60 dnů). Medián dávky byl $1,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-buněk/kg. Všichni pacienti dostali infuzi přípravku Tecartus v 0. den a byli hospitalizováni minimálně do 7. dne.

Primárním cílovým parametrem byla u pacientů léčených přípravkem Tecartus celková míra kompletní remise (OCR) (kompletní remise [CR] + kompletní remise s neúplným hematologickým zotavením [CRi]) podle posouzení nezávislým hodnotitelem. U 55 pacientů léčených přípravkem Tecartus (mITT) byla míra OCR 70,9 % a míra CR 56,4 % (tabulka 7), významně vyšší než předem specifikovaná kontrolní míra 40 %. U 39 pacientů, kteří dosáhli CR nebo CRi, byl medián doby do odpovědi 1,1 měsíce (rozmezí: 0,85 až 2,99 měsíce).

Všichni léčení pacienti mohli být sledováni po dobu ≥ 18 měsíců s mediánem doby sledování 20,5 měsíce (95% CI: 0,3; 32,6 měsíce) a medián doby sledování OS 24,0 měsíce (95% CI: 23,3; 24,6).

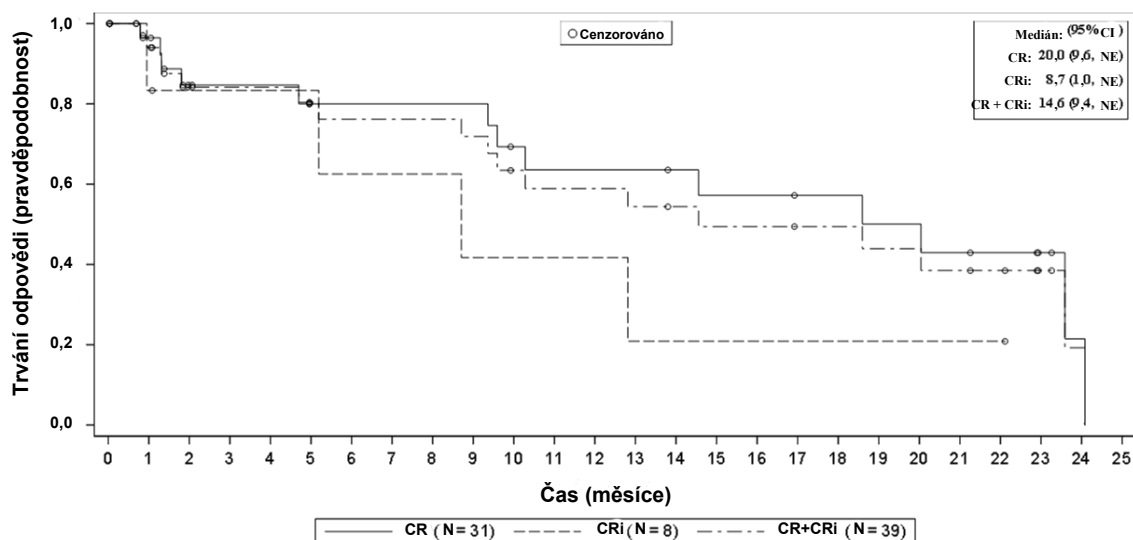
Tabulka 7 Souhrn výsledků účinnosti ve studii fáze 2 ZUMA-3

	FAS n = 71	mITT ^a n = 55
Výskyt OCR (CR + CRi) n (%) [95% CI]	39 (54,9) [43, 67]	39 (70,9) [57,0; 82,0]
Výskyt CR, n (%) [95% CI]	31 (43,7) [32, 56]	31 (56,4) [42,0; 70,0]
Výskyt negativy minimální reziduální nemoci (MRD) u pacientů s OCR (CR nebo CRi), n (%)	n = 39 38 (97 %)	n = 39 38 (97 %)
Trvání remise, medián v měsících [95% CI] ^b Rozmezí mediánu v měsících	14,6 [9,4, NE] ^c (0,03+; 24,08+)	14,6 [9,4, NE] ^c (0,03+; 24,08+)

CI, interval spolehlivosti; CR, kompletní remise; NE, nelze odhadnout

- Ze 71 zařazených pacientů (kterým byla provedena leukaferéza) dostalo 57 pacientů kondicionační chemoterapii a 55 pacientů dostalo přípravek Tecartus.
- Pacienti byli cenzorováni při posledním hodnotitelném posouzení onemocnění před zahájením nové protinádorové léčby (vyjma opětovného zahájení podávání inhibitoru tyrosinkinázy) nebo allo-SCT, aby byl vyloučen jakýkoli vliv, který by nová léčba mohla mít na DOR a mohla by tak překazit hodnocení vlivu přípravku KTE-X19. Výsledky analýz necenzorovaných na následnou allo-SCT nebo na zahájení nové protinádorové léčby byly shodné s analýzami, které byly na příhody cenzorovány.
- Délka trvání remise byla definována pouze u pacientů, kteří dosáhli OCR, proto byly výsledky ve FAS a mITT stejné.

Obrázek 2 DOR podle Kaplan-Meiera ve skupině s analýzou mITT^a



- DOR byla definována pouze u pacientů, kteří dosáhli OCR, proto byly výsledky ve FAS a mITT stejné.

Pediatriká populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Tecartus v jedné nebo více podskupinách pediatriká populace s ALL z B-buněk a rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Tecartus při léčbě ALL u pediatriká populace s tělesnou hmotností nižší než 6 kg. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech v patientské populaci s MCL i s ALL. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Buněčná kinetika

Lymfom z pláštěových buněk

Po infuzi 2×10^6 anti-CD19 CAR T-buněk/kg přípravku Tecartus ve studii ZUMA-2 vykazovaly anti-CD19 CAR T-buňky rychlou expanzi následovanou poklesem téměř na výchozí úroveň do 3 měsíců. Maximální hladiny anti-CD19 CAR T-buněk se objevily během prvních 7 až 15 dnů po infuzi.

U pacientů s MCL koreloval počet anti-CD19 CAR T-buněk v krvi s objektivní odpovědí (CR nebo PR) (tabulka 8).

Tabulka 8 Souhrn farmakokinetiky brexucabtagenum autoleucelum ve studii ZUMA-2

Počet anti-CD19 CAR T-buněk	Reagující pacienti (CR nebo PR) (n=63)	Nereagující pacienti (n=5)	Hodnota P
Maximum (buněk/μl) Medián (min, max), n	97,52 [0,24; 2 589,47], 62	0,39 [0,16; 22,02], 5	0,0020
AUC ₀₋₂₈ (buněk/μl·den) Medián (min, max), n	1 386,28 [3,83 až 2,77 × 10 ⁴], 62	5,51 [1,81; 293,86], 5	0,0013

Hodnota P se vypočítá pomocí Wilcoxonova testu

Medián maximálních hodnot anti-CD19 CAR T buněk byl 74,08 buněk/μl u pacientů s MCL ≥ 65 let (n=39) a 112,45 buněk/μl u pacientů s MCL < 65 let věku (n=28). Medián hodnot AUC T buněk anti-CD19 CAR T byl 876,48 buněk/μl/den u pacientů s MCL ≥ 65 let a 1 640,21 buněk/μl/den u pacientů s MCL < 65 let věku.

Akutní lymfoblastická leukemie

Po infuzi cílové dávky 1×10^6 anti-CD19 CAR T-buněk/kg přípravku Tecartus ve studii ZUMA-3 (fáze 2) vykazovaly anti-CD19 CAR T-buňky počáteční rychlou expanzi následovanou poklesem téměř k výchozím hodnotám do 3 měsíců. Medián doby do maximálních hodnot anti-CD19 CAR T-buněk byl do prvních 15 dnů po infuzi přípravku Tecartus.

Souhrn farmakokinetiky přípravku Tecartus v průběhu doby na základě centrálního posouzení podle celkové odpovědi je uveden v tabulce 9.

Tabulka 9 Souhrn farmakokinetiky brexucabtagenum autoleucelum ve studii fáze 2 ZUMA-3

Počet anti-CD19 CAR T-buněk	Pacienti s celkovou kompletní remisí (CR/CRi) (n = 39)	Pacienti s nekompletní remisí ^a (n = 16)	p-hodnota
Maximální hodnota (buňky/μl) Medián [min.; max.], n	38,35 [1,31; 1 533,4], 36 ^b	0,49 [0,00; 183,50], 14 ^b	0,0001 ^c
AUC ₀₋₂₈ (buňky/μl·den) Medián [min.; max.], n	424,03 [14,12 až 19 390,42], 36 ^b	4,12 [0,00; 642,25], 14 ^b	0,0001 ^c

- U tří z 39 pacientů, kteří dosáhli CR nebo CRi, a u 2 ze 16 pacientů, kteří nedosáhli CR/CRi, nebyly k dispozici žádné údaje o anti-CD19 CAR T-buňkách při žádné z návštěv po infuzi.
- Nekompletní remise zahrnuje všechny non-CR/CRi pacienty, jejichž odpověď je klasifikována jako nekompletní remise s parciálním hematologickým zotavením, s hypoplastickou nebo aplastickou kostní dřeví bez blastů (n = 4), s částečnou odpovědí (n = 0), bez odpovědi (n = 9) nebo byli nehodnotitelní (n = 3).
- p-hodnota je vypočtena Wilcoxonovým testem

Medián maximální hodnoty anti-CD19 CAR T-buněk byl 34,8 buněk/μl u pacientů s ALL ve věku ≥ 65 let (n = 8) a 17,4 buněk/μl u pacientů s ALL ve věku < 65 let (n = 47). Medián hodnot AUC anti-CD19 CAR T-buněk byl 425,0 buněk/μl·den u pacientů s ALL ve věku ≥ 65 let a 137,7 buněk/μl·den u pacientů s ALL ve věku < 65 let.

U pacientů s MCL a ALL nemělo pohlaví žádný významný vliv na AUC_{Den 0-28} a C_{max} přípravku Tecartus.

Studie hodnotící přípravek Tecartus u pacientů s poruchou funkce jater a ledvin nebyly provedeny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Přípravek Tecartus obsahuje geneticky modifikované lidské T-buňky, proto neexistují žádné reprezentativní testy *in vitro*, modely *ex vivo* nebo modely *in vivo*, které by byly schopny přesně definovat toxikologické charakteristiky humánního přípravku. Proto nebyly provedeny tradiční toxikologické studie používané při vývoji léčivých přípravků.

Nebyly provedeny žádné studie karcinogenity nebo genotoxicity.

Nebyly provedeny žádné studie k vyhodnocení účinků léčby na fertilitu, reprodukci a vývoj.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Cryostor CS10 (obsahuje DMSO)

Chlorid sodný

Lidský albumin

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Přípravek Tecartus je stabilní po dobu 1 roku, je-li uchováván zmrazený v plynné fázi kapalného dusíku ($\leq -150^{\circ}\text{C}$).

Přípravek Tecartus je stabilní při pokojové teplotě ($20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$) po dobu až 3 hodin po rozmrazení. Podávání infuze přípravku Tecartus se však musí zahájit do 30 minut od úplného rozmrazení a celková doba infuze nemá přesáhnout 30 minut.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Přípravek Tecartus musí být uchováván zmrazený v plynné fázi kapalného dusíku ($\leq -150^{\circ}\text{C}$). Přípravek musí zůstat zmrazený, dokud pacient není připraven k léčbě, aby byla zaručena dostupnost životaschopných živých autologních buněk pro podání pacientovi. Rozmrazený přípravek se nesmí znovu zmrazovat.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rozmrazení jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci

Ethylen-vinyl-acetátový kryovak pro uchovávání ve zmrazeném stavu s utěsněnou doplňovací trubicí a dvěma přístupnými porty pro bodec (spike), obsahující přibližně 68 ml disperze buněk.

Každý kryovak pro uchovávání přípravku ve zmrazeném stavu je individuálně zabalen v přepravní kovové kazetě.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Ozáření by mohlo vést k inaktivaci přípravku.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Přípravek Tecartus musí být v rámci zdravotnického zařízení přepravován v uzavřených, nerozbitných a nepropustných nádobách.

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Zdravotničtí pracovníci manipulující s přípravkem Tecartus musí přijmout odpovídající bezpečnostní opatření (nosit rukavice a ochranu očí), aby se předešlo potenciálnímu přenosu infekčních chorob.

Příprava před podáním

- Ověřte, že identita pacienta (ID) odpovídá identifikačním údajům pacienta na kovové kazetě přípravku Tecartus.
- Infuzní vak s přípravkem Tecartus se nesmí vyjmát z kovové kazety, pokud údaje specifické pro pacienta uvedené na štítku neodpovídají údajům příslušného pacienta.
- Po ověření ID pacienta vyjměte infuzní vak z kovové kazety.
- Zkontrolujte, zda údaje pacienta na štítku kovové kazety odpovídají štítku na vaku.
- Prohlédněte před rozmrazením infuzní vak, zda nedošlo k porušení celistvosti obalu. Pokud je vak porušený, řiďte se místními předpisy pro nakládání s odpadním materiálem lidského původu (a okamžitě kontaktujte společnost Kite).

Rozmrazení

- Vložte infuzní vak do druhého vaku.
- Přípravek Tecartus rozmrazte při přibližně 37 °C buď ve vodní lázni, nebo metodou rozmrazení za sucha, až v infuzním vaku nebude viditelný žádný led. Obsah infuzního vaku opatrně promíchejte, aby se rozptýlily shluky buněčného materiálu. Pokud v obsahu vaku zůstávají viditelné buněčné shluky, obsah vaku nadále opatrně míchejte. Malé shluky buněčného materiálu se mají rozptýlit opatrným ručním mícháním. Přípravek Tecartus se nesmí před podáním infuze promývat, odstřeďovat a/nebo resuspendovat v novém médiu. Rozmrazování má trvat přibližně 3 až 5 minut.
- Po rozmrazení je přípravek Tecartus stabilní při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C) po dobu až 3 hodin. Infuze přípravku Tecartus se však musí zahájit do 30 minut po úplném rozmrazení.

Podání

- Pouze pro autologní jednorázové použití.
- Před infuzí a během období monitorování musí být k dispozici tocilizumab a vybavení pro emergentní situace. Ve výjimečných případech, kdy tocilizumab není dostupný z důvodu výpadku na trhu, který byl oznámen Evropské agentuře pro léčivé přípravky, musí být před podáním infuze k dispozici místo tocilizumabu jiná vhodná dostupná léčba CRS.
- Nesmí se používat leukodepleční filtr.
- Doporučuje se podávání přípravku Tecartus přes centrální žilní vstup.
- Znovu ověřte, že ID pacienta odpovídá identifikačním údajům pacienta uvedeným na vaku s přípravkem Tecartus.
- Hadičky infuzního setu před infuzí naplňte 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,154 mmol sodíku v ml).
- Celý obsah vaku s přípravkem Tecartus podejte do 30 minut buď gravitační infuzí, nebo pomocí peristaltické pumpy.
- Během infuze vak jemně protřepávejte, aby se zabránilo shlukování buněk.
- Po infuzním podání celého obsahu vaku hadičky propláchněte při stejné infuzní rychlosti 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,154 mmol sodíku v ml), aby bylo zajištěno podání veškeré léčby.

Opatření, která je nutno přijmout při likvidaci léčivého přípravku

Při manipulaci s nepoužitými léčivými přípravky a veškerým materiálem, který přišel do styku s přípravkem Tecartus (pevný a kapalný odpad), se musí zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem v souladu s místními předpisy pro nakládání s odpadním materiálem lidského původu a likvidovat jej v souladu s nimi.

Náhodná expozice

V případě náhodné expozice přípravku Tecartus je nutno postupovat podle místních předpisů pro nakládání s materiálem lidského původu. Pracovní povrchy a materiály, které potenciálně přišly do styku s přípravkem Tecartus, se musí dekontaminovat vhodným dezinfekčním prostředkem.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/20/1492/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. prosince 2020
Datum posledního prodloužení registrace: 18. listopadu 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

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

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

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobce odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Klíčové prvky:

Dostupnost tocilizumabu a získání oprávnění zdravotnického zařízení

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby nemocnice a jejich přidružená centra, které vydávají přípravek Tecartus, měli oprávnění v souladu se schváleným kontrolovaným distribučním programem:

- zajistit, že v daném zařízení je pro každého pacienta okamžitě k dispozici jedna dávka tocilizumabu před infuzí přípravku Tecartus. Léčebné centrum musí mít k dispozici další dávku tocilizumabu do 8 hodin od podání každé předcházející dávky. Ve výjimečných případech, kdy tocilizumab není dostupný z důvodu výpadku na trhu, který byl oznámen Evropské agentuře pro léčivé přípravky, zajistit, aby v daném léčebném centru byla k dispozici místo tocilizumabu jiná vhodná dostupná léčba CRS;
- zajistit, že zdravotní pracovníci podílející se na léčbě pacienta dokončili vzdělávací program.

Edukační program – před uvedením přípravku Tecartus na trh v každém členském státě musí držitel rozhodnutí o registraci zajistit schválení obsahu a formátu vzdělávacích materiálů kompetentní národní regulační autoritou.

Edukační program pro zdravotnické pracovníky

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že v každém členském státě, ve kterém je přípravek Tecartus uveden na trh, všichni zdravotničtí pracovníci, u kterých se očekává, že budou přípravek Tecartus předepisovat, vydávat a podávat, budou vybaveni materiály s pokyny s cílem:

- poskytnout důležité informace o studii bezpečnosti a účinnosti přípravku a o nutnosti přispívat poskytováním informací z dlouhodobého sledování pacientů po podání,
- usnadnit rozpoznání CRS a závažných neurologických nežádoucích účinků,
- usnadnit zvládnutí CRS a závažných neurologických nežádoucích účinků,
- zajistit odpovídající monitorování CRS a závažných neurologických nežádoucích účinků,
- usnadnit poskytování všech relevantních informací pacientům,
- zajistit odpovídající hlášení nežádoucích účinků,
- zajistit poskytnutí podrobných pokynů pro rozmrazení,
- zajistit dostupnost alespoň 1 dávky tocilizumabu pro každého pacienta v daném zařízení před začátkem léčby. Léčebné centrum s oprávněním k léčbě musí mít přístup k dalším dávkám tocilizumabu do 8 hodin od podání předchozí dávky; ve výjimečných případech, kdy tocilizumab není dostupný z důvodu výpadku na trhu, který byl oznámen Evropské agentuře pro léčivé přípravky, zajistit, aby v daném léčebném centru byla k dispozici jiná vhodná dostupná léčba CRS.

Edukační program pro pacienty

Informovat pacienty a vysvětlit jim:

- rizika CRS a závažných neurologických nežádoucích účinků spojených s přípravkem Tecartus,
- nutnost neprodleně hlásit příznaky svému ošetřujícímu lékaři,
- nutnost zdržovat se v blízkosti zařízení, ve kterém jim byl podán přípravek Tecartus, po dobu alespoň 4 týdnů po podání infuze přípravku Tecartus,
- nutnost po celou dobu nosit u sebe kartu pacienta.

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Pro další charakterizaci dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti přípravku Tecartus u dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním (r/r) lymfomem pláštěvých buněk (MCL) a u dospělých pacientů s relabující nebo refrakterní (r/r) akutní <u>lymfoblastickou</u> leukémií (ALL) držitel rozhodnutí o registraci (MAH) provede prospektivní studii založenou na údajích z registru podle odsouhlaseného protokolu a předloží její výsledky.	MCL: 30. června 2042 ALL: 31. prosince 2042

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněného schválení, a proto podle čl. 14-a odst. 4 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Pro potvrzení dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti přípravku Tecartus u dospělých pacientů s relabujícím či refrakterním MCL a poměru přínosu/rizika u žen, starších a těžce nemocných pacientů MAH předloží výsledky prospektivní studie zkoumající účinnost a bezpečnost na základě údajů ze stejného registru, který byl použit k charakterizaci dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti přípravku Tecartus, podle odsouhlaseného protokolu.	30. září 2025
Pro potvrzení dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti přípravku Tecartus u dospělých pacientů s r/r ALL MAH předloží výsledky z kontrolního sledování v klinické studii ZUMA-3 (část 1 a část 2).	31. října 2024
Pro potvrzení dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti přípravku Tecartus u dospělých pacientů s r/r ALL MAH provede prospektivní observační studii založenou na údajích z registru podle odsouhlaseného protokolu a předloží její výsledky.	31. prosince 2027

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KOVOVÁ KAZETA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tecartus 0,4 – 2×10^8 buněk infuzní disperze
brexucabtagenum autoleucelum (CAR+ životaschopné T-buňky)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Autologní humánní T-buňky transdukované retrovirovým vektorem kódujícím anti-CD19 chimérický antigenní receptor (CAR).
Tento léčivý přípravek obsahuje buňky lidského původu.

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

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: Cryostor CS10 (obsahuje DMSO), lidský albumin, chlorid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní disperze

Jeden sterilní vak pro infuzi.

Obsah: přibližně 68 ml disperze buněk.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Nezořáďte.

Jemně promíchejte obsah vaku během rozmrazování.

NEPOUŽÍVEJTE leukodepleční filtr.

STOP před infuzí ověřte pacientovu identitu.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze k intravenóznímu podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze autologní použití.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte zmrazené v plynné fázi kapalného dusíku $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$.
Opakovaně nezmrazujte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro nakládání s materiálem lidského původu.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1492/001

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Č.š.:
ID pacienta u společnosti Kite:
Doplňující ID pacienta:
Jméno pacienta:
Datum narození pacienta:
SEC:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INFUZNÍ VAK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tecartus 0,4 – 2×10^8 buněk infuzní disperze
brexucabtagenum autoleucelum (CAR+ životaschopné T-buňky)
Pouze k intravenóznímu podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Č.š.:
ID pacienta u společnosti Kite:
Doplňující ID pacienta:
Jméno pacienta:
Datum narození pacienta:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Obsah: přibližně 68 ml disperze buněk.

6. JINÉ

Pouze autologní použití.
Ověřte ID pacienta.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Tecartus 0,4–2 × 10⁸ buněk infuzní disperze brexucabtagenum autoleucelum (CAR+ životaschopné T-buňky)

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Lékař Vám předá kartu pacienta. Pozorně si ji přečtěte a řiďte se pokyny na ní uvedenými.
- Když navštívíte lékaře nebo zdravotní sestru nebo když půjdete do nemocnice, vždy ukažte kartu pacienta lékaři nebo zdravotní sestře.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Tecartus a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Tecartus podán
3. Jak se přípravek Tecartus podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tecartus uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Tecartus a k čemu se používá

Přípravek Tecartus je léčivý přípravek genové terapie pro léčbu lymfomu z pláštěvých buněk a akutní lymfoblastické leukemie z B-buněk u dospělých. Používá se k léčbě tohoto onemocnění, když u Vás ostatní dostupné léky přestaly účinkovat (relabující nebo refrakterní onemocnění). Léčivý přípravek je speciálně vyroben z Vašich bílých krvinek, které byly upraveny, a je znám jako brexucabtagenum autoleucelum.

Lymfom z pláštěvých buněk a akutní lymfoblastické leukemie z B-buněk jsou nádorová onemocnění části imunitního systému (obranu těla). Postihují typ bílých krvinek nazývaných B-lymfocyty. Jak u lymfomu z pláštěvých buněk, tak u akutní lymfoblastické leukemie z B-buněk, B-lymfocyty nekontrolovaně rostou a hromadí se v lymfatické tkáni, kostní dřeni nebo krvi.

Jak přípravek Tecartus působí

Z krve Vám budou odebrány bílé krvinky a geneticky se upraví, aby mohly cílit na rakovinotvorné buňky ve Vašem těle. Po podání přípravku Tecartus ve formě infuze do krve budou upravené bílé krvinky zabíjet nádorové buňky.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Tecartus podán

Přípravek Tecartus Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na kteroukoli složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud se domníváte, že můžete být alergický(á), poraďte se se svým lékařem.

- jestliže nemůžete dostávat lék na snížení počtu bílých krvinek v krvi (*lymfodepleční chemoterapie*) (viz také bod 3, Jak se přípravek Tecartus podává).

Upozornění a opatření

Přípravek Tecartus je vyroben z Vašich vlastních bílých krvinek a musí být podán pouze Vám (*autologní podání*).

Testy a vyšetření

Než Vám bude přípravek Tecartus podán, Váš lékař:

- Vám vyšetří plíce, srdce, ledviny a krevní tlak.
- Ověří známky infekce nebo zánětu a rozhodne, zda se musíte léčit předtím, než Vám bude přípravek Tecartus podán.
- Vyšetří, zda se Vaše nádorové onemocnění zhoršuje.
- Ověří známky reakce štěpu proti hostiteli, ke kterému může dojít po transplantaci. K tomu dochází, když transplantované buňky napadnou Vaše tělo a vyvolají příznaky, jako je vyrážka, pocit na zvracení, zvracení, průjem a krev ve stolici.
- Vyšetří Vaši krev na hladinu kyseliny močové v krvi a množství nádorových buněk v krvi. Tím se prokáže, zda je pravděpodobné, že se u Vás rozvine tzv. *syndrom nádorového rozpadu*. Může Vám předepsat léky, které pomáhají předcházet tomuto stavu.
- Ověří, zda máte infekci způsobenou virem hepatitidy typu B, hepatitidy typu C nebo virem HIV.
- Ověří, zda jste byl(a) v posledních 6 týdnech očkovan(a) nebo zda se plánujete nechat naočkovat v příštích několika měsících.
- Zkontroluje, zda jste dříve dostával(a) léčbu, která je cílená na protein nazývaný CD19.

V některých případech možná nebude možné pokračovat v plánované léčbě přípravkem Tecartus. Pokud bude infuze přípravku Tecartus odložena o více než 2 týdny poté, co jste absolvoval(a) lymfodepleční chemoterapii, možná budete muset dostat více chemoterapie (viz také bod 3, Jak se přípravek Tecartus podává).

Poté, co Vám byl podán přípravek Tecartus

Okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru nebo ihned vyhledejte neodkladnou péči, jestliže se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících stavů:

- Zimnice, extrémní únava, slabost, závrať, bolest hlavy, kašel, dušnost, rychlý nebo nepravidelný srdeční tep, silný pocit na zvracení, zvracení nebo průjem, což mohou být příznaky stavu známého jako syndrom z uvolnění cytokinů. Po dobu 3 až 4 týdnů po léčbě přípravkem Tecartus si dvakrát denně měřte teplotu. Pokud budete mít vysokou teplotu, navštivte okamžitě lékaře.
- Záchvaty, třes nebo potíže s mluvením nebo nezřetelná řeč, ztráta vědomí nebo snížená úroveň vědomí, zmatenost a dezorientace, ztráta rovnováhy nebo koordinace.
- Horečka (tj. teplota nad 38 °C), která může být příznakem infekce.
- Extrémní únava, slabost a dušnost, což mohou být příznaky nedostatku červených krvinek.
- Krvácení nebo snadný vznik modřin, což mohou být příznaky nízké hladiny buněk nazývaných krevní destičky.

Pokud se Vás týká kterákoli z výše uvedených možností (nebo si nejste jistý(á)), informujte o tom svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Lékař Vám bude pravidelně kontrolovat krevní obraz, protože může dojít ke snížení počtu krvinek a jiných krevních komponent.

Budete požádán(a) o zařazení do registru na dobu nejméně 15 let, aby bylo lépe porozuměno dlouhodobé účinnosti přípravku Tecartus.

Nesmíte darovat krev, orgány, tkáň, nebo buňky k transplantaci.

Děti, dospívající a mladí dospělí

Přípravek Tecartus se nesmí používat u dětí a dospívajících mladších 18 let nebo u mladých dospělých mladších 26 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Tecartus

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Než Vám bude přípravek Tecartus podán, informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, zda užíváte jakékoli léky, které oslabují imunitní systém, jako jsou kortikosteroidy, neboť tyto léky mohou narušovat účinek přípravku Tecartus.

Zejména Vám nesmí být podány určité vakcíny, které se nazývají živé vakcíny:

- Během 6 týdnů před podáním krátké chemoterapeutické kúry (zvané lymfodepleční chemoterapie), která připravuje Vaše tělo na podání buněk obsažených v přípravku Tecartus.
- Během léčby přípravkem Tecartus.
- Po léčbě během zotavování imunitního systému.

Pokud potřebujete jakékoli očkování, poraďte se se svým lékařem.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tento přípravek podán. Je to proto, že účinky přípravku Tecartus u těhotných či kojících žen nejsou známy a mohou poškodit Váš nenarozený plod nebo Vaše kojené dítě.

- Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná a byla jste léčena přípravkem Tecartus, poraďte se okamžitě se svým lékařem.
- Před zahájením léčby Vám bude proveden těhotenský test. Přípravek Tecartus smí být podán pouze pokud výsledky ukážou, že nejste těhotná.

Pokud Vám byl podán přípravek Tecartus, poraďte se o těhotenství se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Tecartus může způsobovat obtíže, jako je změněné či snížené vědomí, zmatenost a záchvaty (křeče) během 8 týdnů poté, co bude podán.

Neřídte dopravní prostředky, neobsluhujte stroje ani se nezúčastňujte aktivit, kde musíte být bdělý(á) nejméně 8 týdnů od léčby přípravkem Tecartus, nebo dokud Vám lékař neoznámí, že jste se plně zotavil(a).

Přípravek Tecartus obsahuje sodík, dimethylsulfoxid (DMSO) a gentamicin

Tento lék obsahuje 300 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jednom infuzním vaku. To odpovídá 15 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého. Rovněž obsahuje DMSO a gentamicin, které mohou způsobovat závažné hypersenzitivní reakce.

3. Jak se přípravek Tecartus podává

Přípravek Tecartus Vám bude vždy podávat zdravotnický pracovník.

- Protože se přípravek Tecartus vyrábí z Vašich vlastních bílých krvinek, budou Vám odebrány buňky na výrobu Vašeho léčivého přípravku. Lékař Vám odebere určité množství krve pomocí katetru zavedeného do žíly (metoda zvaná *leukaferéza*). Některé z Vašich bílých krvinek budou od krve odděleny a zbytek krve Vám bude vrácen do žíly. To může trvat 3 až 6 hodin a možná bude potřeba tento postup opakovat.
- Vaše bílé krvinky se odešlou do výrobního místa k výrobě Vašeho přípravku Tecartus. Výroba přípravku Tecartus obvykle trvá 2 až 3 týdny, ale tato doba se může lišit.

Přípravky podávané před léčbou přípravkem Tecartus

Několik dnů před podáním přípravku Tecartus Vám bude podána lymfodepleční chemoterapie, která umožní Vaším upraveným bílým krvinkám v přípravku Tecartus, aby se ve Vašem těle po podání léčivého přípravku pomnožily.

Během 30 až 60 minut před podáním přípravku Tecartus možná dostanete další léčivé přípravky. Ty mají pomoci zabránit reakcím na infuzi a horečce. K těmto dalším přípravkům mohou patřit:

- Paracetamol.
- Antihistaminikum (k léčbě alergie), jako je difenhydramin.

Jak Vám bude přípravek Tecartus podán

Přípravek Tecartus Vám bude vždy podávat lékař v léčebném centru s oprávněním k této léčbě.

- Přípravek Tecartus se podává jako jednorázová dávka.
- Lékař nebo zdravotní sestra Vám podají jednorázovou infuzi přípravku Tecartus katetrem umístěným do žíly (*intravenózní infuze*), která bude trvat přibližně 30 minut.
- Přípravek Tecartus je geneticky modifikovanou verzí Vašich bílých krvinek. Zdravotnický pracovník provádějící léčbu proto přijme vhodná opatření (použití rukavic a brýlí), aby zabránil možnému přenosu infekčních onemocnění, a bude dodržovat místní doporučení pro nakládání s odpadním materiálem lidského původu ohledně čištění a likvidace jakéhokoli materiálu, který s přípravkem přišel do styku.

Poté, co Vám bude přípravek Tecartus podán

- Musíte se zdržovat v blízkosti nemocnice, kde jste se léčil(a), a to po dobu nejméně 4 týdnů po podání léčby přípravkem Tecartus. Lékař Vám doporučí, abyste se vracel(a) do nemocnice denně po dobu nejméně 10 dnů nebo zůstal(a) v nemocnici jako pacient a byl(a) hospitalizován(a) po dobu prvních 10 dnů po léčbě přípravkem Tecartus. To proto, aby lékař mohl ověřit, zda je u Vás léčba účinná, a pomoci Vám v případě, že by se u Vás vyskytly jakékoli nežádoucí účinky.

Pokud zmeškáte kteroukoli ze svých kontrol, zavolejte co nejdříve svému lékaři nebo do Vašeho léčebného centra s oprávněním k této léčbě, abyste se přeobjednal(a).

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Nepokoušejte se sám(a) léčit nežádoucí účinky.

Přípravek Tecartus může způsobovat nežádoucí účinky, které mohou být závažné nebo život ohrožující. **Vyhleďte neodkladnou lékařskou pomoc**, pokud se u vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků po infuzi přípravku Tecartus.

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 osobu z 10

- Horečka, zimnice, snížený krevní tlak, který může způsobit příznaky, jako je závrať, točení hlavy, tekutina na plicích, které mohou být závažné a dokonce i smrtelné (všechny příznaky onemocnění nazývaného *syndrom z uvolnění cytokinů*).
- Ztráta vědomí nebo snížená úroveň vědomí, zmatenost nebo ztráta paměti kvůli poruchám funkce mozku, obtíže při mluvení či nezřetelná řeč, mimovolný třes (*tremor*), záchvaty (*křeče*), náhlá zmatenost s pohybovým motorickým neklidem, ztráta orientace, halucinace nebo podrážděnost (*delirium*).
- Horečka či zimnice, která může být příznakem infekce.

Jiné možné nežádoucí účinky

Jiné nežádoucí účinky jsou uvedeny níže. Pokud se tyto nežádoucí účinky stanou závažnými nebo vážnými, okamžitě kontaktujte svého lékaře.

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 osobu z 10

- Abnormálně nízký počet bílých krvinek, což u Vás může zvýšit riziko infekce.
- Nízký počet buněk, které pomáhají srážet krev (*trombocytopenie*): příznaky, které mohou zahrnovat nadměrné či dlouhodobé krvácení či vznik modřin.
- Vysoký krevní tlak.
- Snížení počtu červených krvinek (buňky, které přenáší kyslík): příznaky mohou zahrnovat extrémní únavu se ztrátou energie.
- Extrémní únava.
- Rychlý nebo pomalý srdeční tep.
- Snížení množství kyslíku pronikajícího do tělních tkání: příznaky mohou zahrnovat změny barvy kůže, zmatenost, rychlé dýchání.
- Dušnost, kašel.
- Nadměrné krvácení.
- Pocit na zvracení, zácpa, průjem, bolest břicha, zvracení.
- Bolest svalů, bolest kloubů, bolest kostí, bolest končetin.
- Nedostatek energie nebo síly, svalová slabost, obtíže při pohybu, svalové křeče.
- Bolest hlavy.
- Ledvinové obtíže, které způsobí, že Vaše tělo bude zadržovat tekutinu, dojde k hromadění tekutin v tkáních (*edém - otok*), což může způsobit přírůstek tělesné hmotnosti a dýchací obtíže.
- Vysoké hladiny kyseliny močové a cukru (*glukózy*) zjištěné při krevních testech.
- Nízké hladiny sodíku, hořčíku, fosfátů, draslíku nebo vápníku zjištěné v krevních testech.
- Snížená chuť k jídlu, bolesti v ústech.
- Spánkové obtíže, úzkost.
- Otoky končetin, tekutina na plicích (*pleurální výpotek*).
- Kožní vyrážka nebo kožní problémy.
- Nízké hladiny imunoglobulinů zjištěné v krevních testech, které mohou vést k infekcím.
- Zvýšení hladin jaterních enzymů zjištěné v krevních testech.
- Bolest nervů.

Časté: mohou postihnout až 1 osobu z 10

- Nízké hladiny albuminu zjištěné v krevních testech.
- Vysoké hladiny bilirubinu zjištěné v krevních testech.
- Nepravidelný srdeční tep (*arytmie*).
- Ztráta kontroly nad pohyby těla.
- Sucho v ústech, dehydratace (odvodnění organismu), obtíže při polykání.

- Snížený výdej moči (v důsledku poruch ledvin popsanych výše).
- Dušnost (*dechové selhání*).
- Dýchací obtíže, které Vám mohou znemožnit mluvit v celých větách, kašel kvůli tekutině v plicích.
- Zvýšení tlaku uvnitř lebky.
- Krevní sraženiny: příznaky mohou zahrnovat bolest na hrudi nebo v horní části zad, dýchací obtíže, vykašlávání krve nebo křečovitě bolesti, otok jedné dolní končetiny, teplá a ztmavlá kůže okolo bolestivého místa.
- Změna schopnosti krve vytvářet sraženiny (*koagulopatie*): příznaky mohou zahrnovat nadměrné či dlouhodobé krvácení či vznik modřin.
- Změny ve vidění ztěžující vidění věci (*postižení zraku*).
- Hypersenzitivita: příznaky, jako je vyrážka, kopřivka, svědění, otok a anafylaxe.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Tecartus uchovávat

Následující informace jsou určeny pouze pro lékaře:

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku obalu a na infuzním vaku za EXP.

Uchovávejte zmrazené v plynné fázi kapalného dusíku při teplotě ≤ -150 °C až do rozmrazení před použitím.

Opakovaně nezmrazujte.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Tecartus obsahuje

Léčivou látkou je brexucabtagenum autoleucelum ($0,4 - 2 \times 10^8$ buněk infuzní disperze). Jeden jednorázový infuzní vak pro daného pacienta obsahuje disperzi anti-CD19 CAR-pozitivních životaschopných T-buněk v množství přibližně 68 ml s cílovou dávkou 2×10^6 anti-CD19 CAR-pozitivních životaschopných T-buněk/kg pro pacienty s lymfomem z pláštěových buněk a s cílovou dávkou 1×10^6 anti-CD19 CAR-pozitivních životaschopných T-buněk/kg pro pacienty s akutní lymfoblastickou leukémií z B-buněk.

Dalšími složkami (pomocnými látkami) jsou: Cryostor CS10 (obsahuje DMSO), chlorid sodný, lidský albumin. Viz bod 2, „Přípravek Tecartus obsahuje sodík, dimethylsulfoxid (DMSO) a zbytkový gentamicin“.

Tento přípravek obsahuje geneticky modifikované lidské krevní buňky.

Jak přípravek Tecartus vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Tecartus je čirá až neprůhledná, bílá až červená infuzní disperze dodávaná v infuzním vaku jednotlivě zabaleném v kovové kazetě. Jeden infuzní vak obsahuje přibližně 68 ml disperze buněk.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení.

Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

<----->

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Je důležité, abyste si přečetl(a) celý obsah tohoto postupu před podáním přípravku Tecartus.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Přípravek Tecartus se musí v rámci zdravotnického zařízení přepravovat v uzavřených, nerozbitných a nepropustných nádobách.

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Zdravotničtí pracovníci manipulující s přípravkem Tecartus musí přijmout odpovídající bezpečnostní opatření (nosit rukavice a ochranu očí), aby se předešlo potenciálnímu přenosu infekčních chorob.

Pracovní povrchy a materiály, které potenciálně přišly do styku s přípravkem Tecartus, se musí dekontaminovat v souladu s místními předpisy pro nakládání s odpadním materiálem lidského původu.

Příprava před podáním

- Ověřte, že identita (ID) pacienta odpovídá identifikačním údajům pacienta na kovové kazetě přípravku Tecartus.
- Infuzní vak s přípravkem Tecartus se nesmí vyjmát z kovové kazety, pokud údaje specifické pro pacienta uvedené na štítku neodpovídají údajům příslušného pacienta.
- Po ověření ID pacienta vyjměte infuzní vak z kovové kazety.
- Zkontrolujte, zda údaje pacienta na štítku kovové kazety odpovídají údajům štítku na vaku.
- Prohlédněte před rozmrazením infuzní vak, zda nedošlo k porušení celistvosti obalu. Pokud je vak porušený, řiďte se místními předpisy pro nakládání s odpadním materiálem lidského původu (nebo okamžitě kontaktujte společnost Kite).

Rozmrazení

- Vložte infuzní vak do druhého vaku.
- Přípravek Tecartus rozmrazte při teplotě přibližně 37 °C buď ve vodní lázni, nebo metodou rozmrazení za sucha, dokud v infuzním vaku nebude viditelný žádný led. Obsah infuzního vaku opatrně promíchejte, aby se rozptýlily shluky buněčného materiálu. Pokud v obsahu vaku zůstávají viditelné buněčné shluky, obsah vaku nadále opatrně míchejte. Malé shluky buněčného materiálu se mají rozptýlit opatrným ručním mícháním. Přípravek Tecartus se nesmí před podáním infuze promývat, odstřeďovat a/nebo resuspendovat v novém médiu. Rozmrazování má trvat přibližně 3 až 5 minut.
- Po rozmrazení je přípravek Tecartus stabilní při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C) po dobu až 3 hodin. Infuze se však musí zahájit do 30 minut po úplném rozmrazení.

NEPOUŽÍVEJTE leukodepleční filtr.

Podání

- Léčivý přípravek musí být podáván v centru s oprávněním k této léčbě lékaři se zkušeností v léčbě hematologických malignit a vyškolených k podávání tohoto přípravku a léčbě pacientů léčených přípravkem Tecartus.
- Zajistěte, aby před podáním infuze a během fáze zotavení byla k dispozici nejméně 1 dávka tocilizumabu pro každého pacienta a vybavení pro emergentní situace. Nemocnice a přidružená centra musí mít k dispozici další dávku tocilizumabu do 8 hodin od podání každé předcházející dávky. Ve výjimečných případech, kdy tocilizumab není dostupný z důvodu výpadku na trhu, který byl oznámen Evropské agentuře pro léčivé přípravky, zajistěte, aby v daném léčebném centru byla k dispozici místo tocilizumabu jiná vhodná dostupná léčba CRS.
- Údaje pacienta musí odpovídat identifikačním údajům pacienta na infuzním vaku.
- Přípravek Tecartus je určen pouze pro autologní použití.
- Přípravek Tecartus musí být podáván v intravenózní infuzi s použitím bezlatexových intravenózních setů bez leukodeplečního filtru po dobu do 30 minut buď gravitační infuzí, nebo pomocí peristaltické pumpy.
- Během infuze vak jemně protřepávejte, aby se zabránilo shlukování buněk. Musí se podat celý obsah infuzního vaku.
- K naplnění setu před infuzí a také k vypláchnutí setu po infuzi musí být použit sterilní fyziologický injekční roztok (chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%), tj. 0,154 mmol sodíku na ml). Poté, co se infuzí podá celý obsah vaku s přípravkem Tecartus, propláchněte infuzní vak opětovným plněním pomocí 10 až 30 ml fyziologického injekčního roztoku (chlorid sodný 9 mg/ml (0,9% roztok)), aby bylo zajištěno, že bylo pacientovi podáno co nejvíce buněk.

Opatření, která je potřeba přijmout při likvidaci léčivého přípravku

S nepoužitým léčivým přípravkem a odpadním materiálem, který přišel do styku s přípravkem Tecartus (pevný a kapalný odpad), je nutno zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem v souladu s místními předpisy pro nakládání s odpadním materiálem lidského původu a likvidovat jej v souladu s nimi.

Náhodná expozice

V případě náhodné expozice je nutno postupovat podle místních předpisů pro nakládání s materiálem lidského původu, což může zahrnovat omytí kontaminované kůže nebo odstranění kontaminovaného oděvu. Pracovní povrchy a materiály, které potenciálně přišly do styku s přípravkem Tecartus, se musí dekontaminovat vhodným dezinfekčním prostředkem.

PŘÍLOHA IV

**ZÁVĚRY O ŽADOSTI O JEDNOLETOU OCHRANU UVÁDĚNÍ PŘÍPRAVKU NA TRH
PŘEDLOŽENÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:

- **Jednoletá ochrana uvádění přípravku na trh**

Výbor CHMP přezkoumal údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci s ohledem na čl. 14 odst. 11 nařízení (ES) č. 726/2004 a dospěl k závěru, že nová léčebná indikace přináší významný klinický prospěch ve srovnání se stávajícími terapiemi, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.