

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tecartus 0,4 – 2×10^8 κύτταρα διασπορά προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

2.1 Γενική περιγραφή

Το Tecartus (brexucabtagene autoleucel) είναι ένα προϊόν με βάση γενετικά τροποποιημένα αυτόλογα κύτταρα, το οποίο περιέχει διαμολυσμένα *ex vivo* T κύτταρα με τη χρήση ρετροϊκού φορέα, ο οποίος εκφράζει έναν αντι-CD19 χιμαιρικό αντιγονικό υποδοχέα (CAR), ο οποίος αποτελείται από ένα μεταβλητό τμήμα αντισώματος αντι-CD19 μονής αλυσίδας προερχόμενο από ποντικούς (scFv) συζευγμένο με τη συνδιεγερτική περιοχή CD28 και τη συνδιεγερτική περιοχή CD3-ζ.

2.2 Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Λέμφωμα από κύτταρα μανδύα

Κάθε ειδικός για τον ασθενή σάκος έγχυσης του Tecartus περιέχει brexucabtagene autoleucel σε εξαρτώμενη από την παρτίδα συγκέντρωση αυτόλογων T κυττάρων, γενετικά τροποποιημένων ώστε να εκφράζουν έναν αντι-CD19 χιμαιρικό αντιγονικό υποδοχέα (CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα). Το φαρμακευτικό προϊόν συσκευάζεται σε έναν σάκο έγχυσης που περιέχει διασπορά κυττάρων για την έγχυση μιας στοχευμένης δόσης 2×10^6 αντι-CD19 CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων/kg σωματικού βάρους (εύρος: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ κύτταρα/kg), με μέγιστο τα 2×10^8 αντι-CD19 CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα εναιωρημένα σε διάλυμα Cryostor CS10.

Κάθε σάκος έγχυσης περιέχει περίπου 68 ml διασπορά προς έγχυση.

Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία

Κάθε ειδικός για τον ασθενή σάκος εφάπαξ έγχυσης του Tecartus περιέχει brexucabtagene autoleucel σε εξαρτώμενη από την παρτίδα συγκέντρωση αυτόλογων T κυττάρων, γενετικά τροποποιημένων ώστε να εκφράζουν έναν αντι-CD19 χιμαιρικό αντιγονικό υποδοχέα (CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα). Το φαρμακευτικό προϊόν συσκευάζεται σε έναν σάκο έγχυσης που συνολικά περιέχει διασπορά κυττάρων για την έγχυση μιας στοχευμένης δόσης 1×10^6 αντι-CD19 CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων/kg σωματικού βάρους, με μέγιστο τα 1×10^8 αντι-CD19 CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα εναιωρημένα σε διάλυμα Cryostor CS10.

Κάθε σάκος έγχυσης περιέχει περίπου 68 ml διασπορά προς έγχυση.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 300 mg νατρίου.
Κάθε δόση περιέχει 0,05 ml διμεθυλοσουλφοξειδίου (DMSO) ανά ml Tecartus.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διασπορά προς έγχυση.

Διαυγής έως αδιαφανής, λευκή έως ερυθρή διασπορά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Λέμφωμα από κύτταρα μανδύα

Το Tecartus ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό λέμφωμα από κύτταρα μανδύα (MCL) μετά από δύο ή περισσότερες γραμμές συστηματικής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένου αναστολέα της τυροσινικής κινάσης του Bruton (BTK).

Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία

Το Tecartus ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών ηλικίας 26 ετών και άνω με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL) πρόδρομων B κυττάρων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Tecartus πρέπει να χορηγείται σε ειδικευμένο κέντρο θεραπείας από ιατρό με εμπειρία στη θεραπεία αιματολογικών κακοηθειών και καταρτισμένο στη χορήγηση και τη διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με το Tecartus. Πριν από την έγχυση, πρέπει να είναι διαθέσιμη τουλάχιστον 1 δόση τοσιλιζουμάμπης για χρήση σε περίπτωση συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS) και εξοπλισμός έκτακτης ανάγκης. Το ειδικευμένο κέντρο θεραπείας πρέπει να έχει πρόσβαση σε μια επιπλέον δόση τοσιλιζουμάμπης σε διάστημα 8 ωρών από κάθε προηγούμενη δόση. Στην εξαιρετική περίπτωση όπου η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης, η οποία είναι καταγεγραμμένη στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, κατάλληλα εναλλακτικά μέτρα για την αντιμετώπιση του CRS αντί της τοσιλιζουμάμπης πρέπει να είναι διαθέσιμα πριν από την έγχυση.

Δοσολογία

Το Tecartus προορίζεται αποκλειστικά για αυτόλογη χρήση (βλ. παράγραφο 4.4).

Λέμφωμα από κύτταρα μανδύα

Η θεραπεία αποτελείται από μια μονή δόση προς έγχυση που περιέχει μια διασπορά προς έγχυση CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων σε έναν περιέκτη. Η στοχευμένη δόση είναι 2×10^6 CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα ανά kg σωματικού βάρους (εύρος: 1×10^6 – 2×10^6 κύτταρα/kg), με το μέγιστο τα 2×10^8 CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα για ασθενείς βάρους 100 kg και άνω.

Το Tecartus συνιστάται να εγχέεται 3 έως 14 ημέρες μετά από την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας καταστροφής λεμφοκυττάρων για ασθενείς με MCL. Η διαθεσιμότητα της θεραπείας πρέπει να επιβεβαιώνεται πριν από την έναρξη του σχήματος καταστροφής των λεμφοκυττάρων.

Προθεραπεία (χημειοθεραπεία καταστροφής των λεμφοκυττάρων) για ασθενείς με MCL

- Πρέπει να χορηγείται χημειοθεραπευτικό σχήμα καταστροφής των λεμφοκυττάρων, αποτελούμενο από κυκλοφωσφamide 500 mg/m^2 και φλουδαραβίνη 30 mg/m^2 πριν από την έγχυση του Tecartus. Οι συνιστώμενες ημέρες είναι η 5^η, 4^η και 3^η ημέρα πριν από την έγχυση του Tecartus.

Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία

Η θεραπεία αποτελείται από μια μονή δόση προς έγχυση που περιέχει μια διασπορά προς έγχυση CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων σε έναν περιέκτη. Η στοχευμένη δόση είναι 1×10^6 CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα ανά kg σωματικού βάρους, με μέγιστο τα 1×10^8 CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα για ασθενείς βάρους 100 kg και άνω.

Το Tecartus συνιστάται να εγχέεται 2 έως 14 ημέρες μετά από την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας καταστροφής των λεμφοκυττάρων για ασθενείς με ALL. Η διαθεσιμότητα της θεραπείας πρέπει να επιβεβαιώνεται πριν από την έναρξη του σχήματος καταστροφής των λεμφοκυττάρων.

Προθεραπεία (χημειοθεραπεία καταστροφής των λεμφοκυττάρων) για ασθενείς με ALL

Πρέπει να χορηγείται χημειοθεραπευτικό σχήμα καταστροφής των λεμφοκυττάρων, αποτελούμενο από κυκλοφωσφαμίδη 900 mg/m^2 επί 60 λεπτά πριν από την έγχυση του Tecartus. Αυτό συνιστάται τη 2^η ημέρα πριν από την έγχυση του Tecartus. Πρέπει να χορηγείται φλουδαραβίνη 25 mg/m^2 επί 30 λεπτά πριν από την έγχυση του Tecartus. Οι συνιστώμενες ημέρες είναι η 4^η, 3^η και 2^η ημέρα πριν από την έγχυση του Tecartus.

Λέμφωμα από κύτταρα μανδύα και οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία

Προθεραπευτική φαρμακευτική αγωγή

- Για την ελαχιστοποίηση των πιθανών οξείων αντιδράσεων στην έγχυση, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν προθεραπευτική φαρμακευτική αγωγή με παρακεταμόλη 500 έως 1.000 mg από του στόματος και διφαινυδραμίνη 12,5 έως 25 mg ενδοφλεβίως ή από του στόματος (ή ισοδύναμο) περίπου 1 ώρα πριν από την έγχυση.
- Δεν συνιστάται η προφυλακτική χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών (βλ. παράγραφο 4.5).

Παρακολούθηση πριν από την έγχυση

- Σε ορισμένες ομάδες ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο, ενδέχεται να ενδείκνυται η καθυστέρηση της έγχυσης του Tecartus (βλ. παράγραφο 4.4 Λόγοι καθυστέρησης της θεραπείας).

Παρακολούθηση μετά την έγχυση

- Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται σε ημερήσια βάση για τις πρώτες 10 ημέρες μετά από την έγχυση για τυχόν σημεία και συμπτώματα πιθανού CRS, νευρολογικά συμβάντα και άλλες τοξικότητες. Οι ιατροί θα πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο νοσηλείας για τις πρώτες 10 ημέρες μετά από την έγχυση ή με τα πρώτα σημεία/συμπτώματα CRS και/ή νευρολογικά συμβάντα.
- Μετά τις πρώτες 10 ημέρες μετά την έγχυση, οι ασθενείς θα παρακολουθούνται κατά την κρίση του ιατρού.
- Πρέπει να δοθεί οδηγία στους ασθενείς να παραμείνουν κοντά (εντός 2 ωρών μετακίνησης) σε ειδικευμένο κέντρο θεραπείας για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά από την έγχυση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών.

Ασθενείς που είναι οροθετικοί για τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV), τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) ή τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)

Δεν υπάρχει εμπειρία με την παρασκευή του Tecartus για ασθενείς με θετικό αποτέλεσμα σε εξέταση για HIV, ενεργό HBV ή ενεργό λοίμωξη από HCV. Συνεπώς, η σχέση οφέλους/κινδύνου δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tecartus σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Tecartus προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση μόνο.

Το Tecartus δεν πρέπει να ακτινοβολείται. ΜΗΝ χρησιμοποιείτε φίλτρο λευκαφαίρεσης.

Πριν από τη χορήγηση, πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στις μοναδικές πληροφορίες ασθενούς που αναγράφονται στον σάκο έγχυσης και στην κασέτα του Tecartus.

Χορήγηση

- Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται φίλτρο λευκαφαίρεσης.
- Πρέπει να εξασφαλίζεται η διαθεσιμότητα τοσιλιζουμάμπης και εξοπλισμού έκτακτης ανάγκης πριν από την έγχυση και κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. Στην εξαιρετική περίπτωση όπου η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης η οποία είναι καταγεγραμμένη στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, κατάλληλα εναλλακτικά μέτρα για την αντιμετώπιση του CRS αντί της τοσιλιζουμάμπης πρέπει να είναι διαθέσιμα πριν από την έγχυση.
- Για αυτόλογη χρήση μόνο, επαληθεύστε ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στους αναγνωριστικούς κωδικούς ασθενούς που αναγράφονται στον σάκο Tecartus.
- Μόλις πληρωθεί η γραμμή, εγχύστε ολόκληρο το περιεχόμενο του σάκου Tecartus εντός 30 λεπτών, είτε υπό την επίδραση της βαρύτητας είτε με τη χρήση περισταλτικής αντλίας.

Για λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με την παρασκευή, τη χορήγηση, την τυχαία έκθεση και την απόρριψη του Tecartus, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι αντενδείξεις για τη χημειοθεραπεία καταστροφής των λεμφοκυττάρων.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Πρέπει να ισχύουν οι απαιτήσεις ιχνηλασιμότητας των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένων θεραπειών που βασίζονται σε κύτταρα. Προκειμένου να διασφαλιστεί η ιχνηλασιμότητα, το όνομα του προϊόντος, ο αριθμός παρτίδας και το όνομα του θεραπευμένου ασθενούς πρέπει να διατηρούνται για διάστημα 30 ετών.

Αυτόλογη χρήση

Το Tecartus προορίζεται αποκλειστικά για αυτόλογη χρήση και δεν πρέπει, σε καμία περίπτωση, να χορηγείται σε άλλους ασθενείς. Πριν από την έγχυση, η ταυτότητα του ασθενούς πρέπει να αντιστοιχιστεί με τους αναγνωριστικούς κωδικούς ασθενούς που αναγράφονται στον σάκο και στην κασέτα Tecartus. Μην εγγέετε το Tecartus εάν οι πληροφορίες που αναγράφονται στην ειδική για τον ασθενή επισήμανση δεν αντιστοιχούν στην ταυτότητα του ασθενούς για τον οποίο προορίζεται το προϊόν.

Γενικά

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι προειδοποιήσεις και προφυλάξεις για τη χημειοθεραπεία καταστροφής των λεμφοκυττάρων.

Παρακολούθηση μετά την έγχυση

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται σε ημερήσια βάση για τις πρώτες 10 ημέρες μετά από την έγχυση για τυχόν σημεία και συμπτώματα πιθανού CRS, νευρολογικά συμβάντα και άλλες τοξικότητες. Οι ιατροί θα πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο νοσηλείας για τις πρώτες 10 ημέρες μετά από την έγχυση ή με τα πρώτα σημεία/συμπτώματα CRS και/ή νευρολογικά συμβάντα. Μετά τις πρώτες 10 ημέρες μετά από την έγχυση, οι ασθενείς θα παρακολουθούνται κατά την κρίση του ιατρού.

Συμβουλευτέ τους ασθενείς να παραμείνουν κοντά σε ειδικευμένο κέντρο θεραπείας για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά από την έγχυση και να αναζητήσουν άμεσα ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσουν σημεία ή συμπτώματα CRS ή εάν εμφανιστούν νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Το ενδεχόμενο παρακολούθησης των ζωτικών σημείων και των οργανικών λειτουργιών πρέπει να εξετάζεται αναλόγως της βαρύτητας της αντίδρασης.

Λόγοι καθυστέρησης της θεραπείας

Λόγω των κινδύνων που συσχετίζονται με τη θεραπεία με το Tecartus, η έγχυση πρέπει να αναβάλλεται εάν ο ασθενής έχει οποιαδήποτε από τις παρακάτω παθήσεις:

- Μη εξαιρεψείσες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (ιδιαίτερα πνευμονικές αντιδράσεις, καρδιακές αντιδράσεις ή υπόταση) συμπεριλαμβανομένων αυτών από προηγούμενες χημειοθεραπείες.
- Ενεργή, μη ελεγχόμενη λοίμωξη ή φλεγμονώδη νόσο.
- Ενεργή νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή (GvHD).

Σε ορισμένες περιπτώσεις, η θεραπεία μπορεί να αναβληθεί μετά από τη χορήγηση του σχήματος χημειοθεραπείας καταστροφής των λεμφοκυττάρων. Εάν η έγχυση καθυστερήσει για περισσότερες από 2 εβδομάδες αφού ο ασθενής λάβει τη χημειοθεραπεία καταστροφής των λεμφοκυττάρων, το σχήμα χημειοθεραπείας καταστροφής των λεμφοκυττάρων πρέπει να χορηγηθεί ξανά (βλ. παράγραφο 4.2).

Ορολογική εξέταση

Πρέπει να πραγματοποιηθούν εξετάσεις ανίχνευσης HBV, HCV και HIV πριν από τη συλλογή κυττάρων για την παρασκευή του Tecartus (βλ. παράγραφο 4.2).

Δωρεά αίματος, οργάνων, ιστών και κυττάρων

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tecartus δεν πρέπει να λειτουργούν ως δότες αίματος, οργάνων, ιστών ή κυττάρων για μεταμόσχευση.

Ενεργό λέμφωμα του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ)

Δεν υπάρχει εμπειρία χρήσης αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς με ενεργό λέμφωμα του ΚΝΣ, το οποίο ορίζεται ως μεταστάσεις στον εγκέφαλο που επιβεβαιώνονται μέσω απεικονιστικών εξετάσεων. Στην ALL, οι ασυμπτωματικοί ασθενείς με νόσο ΚΝΣ-2 κατά μέγιστο (οριζόμενη ως λευκά αιμοσφαίρια <5/μl στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό με παρουσία λεμφοβλαστών) χωρίς κλινικά εμφανείς νευρολογικές μεταβολές υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Tecartus, ωστόσο, τα δεδομένα είναι περιορισμένα σε αυτόν τον πληθυσμό. Συνεπώς, η σχέση οφέλους/κινδύνου του Tecartus δεν έχει τεκμηριωθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς.

Συνοδός νόσος

Οι ασθενείς με ιστορικό ενεργού διαταραχής του ΚΝΣ ή ανεπαρκούς νεφρικής, ηπατικής, πνευμονικής ή καρδιακής λειτουργίας αποκλείστηκαν από τις μελέτες. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς

είναι πιθανό να είναι πιο ευάλωτοι στις συνέπειες των ανεπιθύμητων ενεργειών που περιγράφονται παρακάτω και απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή.

Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς έχουν εκδηλώσει σε κάποιο βαθμό CRS. Με το Tecartus έχει παρατηρηθεί σοβαρής μορφής CRS, συμπεριλαμβανομένου του θανατηφόρου, με διάμεσο χρόνο 3 ημερών έως την έναρξη του συνδρόμου (εύρος: 1 έως 13 ημέρες). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα αυτών των συμβάντων, όπως υψηλός πυρετός, υπόταση, υποξία, ρίγη, ταχυκαρδία και κεφαλαλγία (βλ. παράγραφο 4.8). Το CRS θα αντιμετωπίζεται κατά την κρίση του ιατρού, βάσει της κλινικής εικόνας του ασθενούς και σύμφωνα με τον αλγόριθμο διαχείρισης του CRS που παρέχεται στον Πίνακα 1.

Για τη διάγνωση του CRS απαιτείται ο αποκλεισμός εναλλακτικών αιτιών συστηματικής φλεγμονώδους ανταπόκρισης, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης.

Διαχείριση συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών που σχετίζεται με το Tecartus

Πριν από την έγχυση του Tecartus, πρέπει να βρίσκεται στο κέντρο και να είναι διαθέσιμη τουλάχιστον 1 δόση τοσιλιζουμάμπης, ενός αναστολέα του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-6 (IL-6), ανά ασθενή. Το ειδικευμένο κέντρο θεραπείας πρέπει να έχει πρόσβαση σε μια επιπλέον δόση τοσιλιζουμάμπης σε διάστημα 8 ωρών από κάθε προηγούμενη δόση. Στην εξαιρετική περίπτωση όπου η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης, η οποία είναι καταγεγραμμένη στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, το κέντρο θεραπείας πρέπει να έχει πρόσβαση σε κατάλληλα εναλλακτικά μέτρα, αντί της τοσιλιζουμάμπης για την αντιμετώπιση του CRS..

Έχουν αναπτυχθεί θεραπευτικοί αλγόριθμοι για τη βελτίωση ορισμένων από τα συμπτώματα CRS που εκδηλώνουν οι ασθενείς που λαμβάνουν το Tecartus. Οι αλγόριθμοι αυτοί περιλαμβάνουν τη χρήση τοσιλιζουμάμπης ή τοσιλιζουμάμπης και κορτικοστεροειδών, όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 1. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν CRS βαθμού 2 ή υψηλότερου (π.χ. υπόταση, μη ανταπόκριση σε υγρά ή υποξία που απαιτεί συμπληρωματική οξυγόνοση) πρέπει να παρακολουθούνται με συνεχή καρδιακή τηλεμετρία και παλμική οξυμετρία. Για τους ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρό CRS, εξετάστε το ενδεχόμενο πραγματοποίησης ηχοκαρδιογραφήματος για την αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας. Στην περίπτωση σοβαρού ή απειλητικού για τη ζωή CRS, εξετάστε το ενδεχόμενο υποστηρικτικής θεραπείας εντατικής φροντίδας.

Το CRS έχει γίνει γνωστό ότι συσχετίζεται με δυσλειτουργία τελικού οργάνου (π.χ. ηπατική, νεφρική, καρδιακή και πνευμονική δυσλειτουργία). Επίσης, μπορεί να προκύψει επιδείνωση υποκείμενων οργανικών παθολογιών επί εδάφους CRS. Η διαχείριση των ασθενών με ιατρικά σημαντική καρδιακή δυσλειτουργία πρέπει να γίνεται με πρότυπα εντατικής φροντίδας και θα εξετάζονται μέτρα όπως η ηχοκαρδιογραφία. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ενδέχεται να εμφανιστεί σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων (MAS) και αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση (HLH) επί εδάφους CRS.

Σε ασθενείς με σοβαρής μορφής ή μη ανταποκρινόμενο CRS θα εξετάζεται το ενδεχόμενο αξιολόγησης του ασθενούς για την παρουσία αιμοφαγοκυτταρικής λεμφοϊστικοκυττάρωσης/συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγων (HLH/MAS).

Το Tecartus συνεχίζει να εκπτύσσεται και παραμένει μετά από τη χορήγηση τοσιλιζουμάμπης και κορτικοστεροειδών. Οι ανταγωνιστές του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF) δεν συνιστώνται για τη διαχείριση του CRS που συσχετίζεται με το Tecartus.

Πίνακας 1 Κατευθυντήριες οδηγίες ταξινόμησης και διαχείρισης CRS

Βαθμός CRS (α)	Τοσιλιζουμάμπη	Κορτικοστεροειδή
-----------------------	-----------------------	-------------------------

Βαθμός CRS (α)	Τοσιλιζουμάμπη	Κορτικοστεροειδή
Βαθμού 1 Τα συμπτώματα χρήζουν συμπτωματικής θεραπείας μόνο (π.χ. πυρετός, ναυτία, κόπωση, κεφαλαλγία, μυαλγία, κακουχία).	Εάν δεν υπάρξει βελτίωση εντός 24 ωρών, χορηγήστε τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg ενδοφλεβίως για 1 ώρα (να μην υπερβαίνει τα 800 mg).	Δ/Ε
Βαθμού 2 Τα συμπτώματα χρήζουν μέτριας παρέμβασης και ανταποκρίνονται σε μέτρια παρέμβαση. Ανάγκη για οξυγόνο μικρότερη από 40% FiO ₂ ή υπόταση ανταποκρινόμενη στη χορήγηση υγρών ή στη χορήγηση χαμηλής δόσης ενός αγγειοσυσπαστικού φαρμάκου ή Βαθμού 2 οργανική τοξικότητα (β).	Χορηγήστε τοσιλιζουμάμπη (γ) 8 mg/kg ενδοφλεβίως για 1 ώρα (να μην υπερβαίνει τα 800 mg). Επαναλαμβάνετε τη χορήγηση τοσιλιζουμάμπης κάθε 8 ώρες, αναλόγως των αναγκών, εάν δεν παρατηρείται ανταπόκριση στη χορήγηση ενδοφλεβίων υγρών ή στην αύξηση του συμπληρωματικού οξυγόνου. Περιορίστε τον αριθμό των δόσεων στις 3 δόσεις κατά μέγιστο για μια περίοδο 24 ωρών. Ο μέγιστος συνολικός αριθμός δόσεων είναι 4 δόσεις εάν δεν υπάρχει κλινική βελτίωση στα σημεία και συμπτώματα του CRS, ή εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση στη δεύτερη ή τις επόμενες δόσεις της τοσιλιζουμάμπης, εξετάστε το ενδεχόμενο εναλλακτικών μέτρων για την αντιμετώπιση του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών. Εάν υπάρξει βελτίωση, διακόψτε την τοσιλιζουμάμπη.	Εάν δεν υπάρξει βελτίωση εντός 24 ωρών μετά από την έναρξη χορήγησης τοσιλιζουμάμπης, διαχειριστείτε σύμφωνα με τον Βαθμό 3. Εάν υπάρξει βελτίωση, μειώστε σταδιακά τη δόση των κορτικοστεροειδών, και διαχειριστείτε όπως στο CRS Βαθμού 1.
Βαθμού 3 Τα συμπτώματα χρήζουν επιθετικής παρέμβασης και ανταποκρίνονται σε επιθετική παρέμβαση. Ανάγκη για οξυγόνο μεγαλύτερη από ή ίση με 40% FiO ₂ ή υπόταση που χρήζει χορήγησης υψηλής δόσης ή πολλαπλών αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων ή Βαθμού 3 οργανική τοξικότητα ή Βαθμού 4 τρανσαμινίτιδα.	Όπως στο CRS Βαθμού 2	Χορηγήστε μεθυλοπρεδνιζολόνη 1 mg/kg ενδοφλεβίως δύο φορές την ημέρα ή ισοδύναμη δεξαμεθαζόνη (π.χ. 10 mg ενδοφλεβίως κάθε 6 ώρες) έως ότου το σπύβαν να είναι Βαθμού 1 και κατόπιν μειώστε σταδιακά τα κορτικοστεροειδή. Εάν υπάρξει βελτίωση, διαχειριστείτε όπως στο Βαθμού 2. Εάν δεν υπάρξει βελτίωση, διαχειριστείτε όπως στο Βαθμού 4.
Βαθμού 4 Απειλητικά για τη ζωή συμπτώματα. Ανάγκη για αναπνευστική υποστήριξη ή συνεχή φλεβοφλεβική αιμοκάθαρση ή Βαθμού 4 οργανική τοξικότητα (εκτός από τρανσαμινίτιδα).	Όπως στο CRS Βαθμού 2	Χορηγήστε μεθυλοπρεδνιζολόνη 1.000 mg ενδοφλεβίως ανά ημέρα για 3 ημέρες. Εάν υπάρξει βελτίωση, μειώστε σταδιακά τα κορτικοστεροειδή, και διαχειριστείτε όπως στο Βαθμού 3. Εάν δεν υπάρξει βελτίωση, εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικών ανοσοκατασταλτικών.

Δ/Ε = δεν εφαρμόζεται/δεν διατίθεται

(α) Lee και συνεργάτες 2014.

(β) Ανατρέξτε στον Πίνακα 2 για τη διαχείριση των νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

(γ) Ανατρέξτε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος της τοσιλιζουμάμπης για λεπτομέρειες.

Νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το Tecartus έχουν παρατηρηθεί σοβαρής μορφής νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες, γνωστές και ως σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενο με δραστικά ανοσοκύτταρα (ICANS), οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 7 ημέρες (εύρος: 1 έως 262 ημέρες) μετά την έγχυση του Tecartus (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν νευρολογική τοξικότητα/ICANS βαθμού 2 ή υψηλότερου πρέπει να παρακολουθούνται με συνεχή καρδιακή τηλεμετρία και παλμική οξυμετρία. Παρέχετε υποστηρικτική θεραπεία εντατικής φροντίδας για σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή νευρολογική τοξικότητα/ ICANS. Το ενδεχόμενο χορήγησης μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμάκων θα εξετάζεται όπως ενδείκνυται κλινικά για τις ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 2 ή υψηλότερου βαθμού. Έχουν αναπτυχθεί θεραπευτικοί αλγόριθμοι για τη βελτίωση των νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζουν οι ασθενείς που λαμβάνουν το Tecartus. Οι αλγόριθμοι αυτοί περιλαμβάνουν τη χρήση τοσιλιζουμάμπης (σε περίπτωση συνυπάρχοντος CRS) και/ή κορτικοστεροειδών για την αντιμετώπιση των μέτριων, σοβαρών ή απειλητικών για τη ζωή νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2 Κατευθυντήριες οδηγίες ταξινόμησης και διαχείρισης των νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών/ICANS

Αξιολόγηση ταξινόμησης	Με συνυπάρχον CRS	Χωρίς συνυπάρχον CRS
Βαθμού 2	Χορηγήστε τοσιλιζουμάμπη σύμφωνα με τον Πίνακα 1 για τη διαχείριση του CRS Βαθμού 2. Εάν δεν υπάρξει βελτίωση εντός 24 ωρών μετά από την έναρξη χορήγησης τοσιλιζουμάμπης, χορηγήστε δεξαμεθαζόνη 10 mg ενδοφλεβίως κάθε 6 ώρες έως ότου το συμβάν να είναι Βαθμού 1 ή μικρότερου βαθμού, κατόπιν μειώστε σταδιακά τα κορτικοστεροειδή. Εάν υπάρξει βελτίωση, διακόψτε την τοσιλιζουμάμπη. Εάν εξακολουθεί να μην υπάρχει βελτίωση, διαχειριστείτε όπως στο Βαθμού 3.	Χορηγήστε δεξαμεθαζόνη 10 mg ενδοφλεβίως κάθε 6 ώρες έως ότου το συμβάν να είναι Βαθμού 1 ή μικρότερου βαθμού. Εάν υπάρξει βελτίωση, μειώστε σταδιακά τα κορτικοστεροειδή.
	Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμάκων (π.χ. λεβετιρακετάμη) ως προφυλακτική αγωγή κατά των επιληπτικών κρίσεων.	

Αξιολόγηση ταξινόμησης	Με συνυπάρχον CRS	Χωρίς συνυπάρχον CRS
Βαθμού 3	Χορηγήστε τοσιλιζουμάμπη σύμφωνα με τον Πίνακα 1 για τη διαχείριση του CRS Βαθμού 2. Επιπλέον, χορηγήστε δεξαμεθαζόνη 10 mg ενδοφλεβίως με την πρώτη δόση τοσιλιζουμάμπης και επαναλαμβάνετε τη χορήγηση της δόσης κάθε 6 ώρες. Συνεχίστε τη χρήση δεξαμεθαζόνης έως ότου το συμβάν να είναι Βαθμού 1 ή μικρότερου βαθμού, κατόπιν μειώστε σταδιακά τα κορτικοστεροειδή. Εάν υπάρξει βελτίωση, διακόψτε την τοσιλιζουμάμπη και διαχειριστείτε όπως στο Βαθμού 2. Εάν εξακολουθεί να μην υπάρχει βελτίωση, διαχειριστείτε όπως στο Βαθμού 4.	Χορηγήστε δεξαμεθαζόνη 10 mg ενδοφλεβίως κάθε 6 ώρες. Συνεχίστε τη χρήση δεξαμεθαζόνης έως ότου το συμβάν να είναι Βαθμού 1 ή μικρότερου βαθμού, κατόπιν μειώστε σταδιακά τα κορτικοστεροειδή. Εάν δεν υπάρξει βελτίωση, διαχειριστείτε όπως στο Βαθμού 4.
	Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμάκων (π.χ. λεβετιρακετάμη) ως προφυλακτική αγωγή κατά των επιληπτικών κρίσεων.	
Βαθμού 4	Χορηγήστε τοσιλιζουμάμπη σύμφωνα με τον Πίνακα 1 για τη διαχείριση του CRS Βαθμού 2. Χορηγήστε μεθυλοπρεδνιζολόνη 1.000 mg ενδοφλεβίως ανά ημέρα με την πρώτη δόση τοσιλιζουμάμπης και συνεχίστε τη χορήγηση μεθυλοπρεδνιζολόνης 1.000 mg ενδοφλεβίως ανά ημέρα για 2 ακόμη ημέρες. Εάν υπάρξει βελτίωση, κατόπιν διαχειριστείτε όπως στο Βαθμού 3. Εάν δεν υπάρξει βελτίωση, εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικών ανοσοκατασταλτικών.	Χορηγήστε μεθυλοπρεδνιζολόνη 1.000 mg ενδοφλεβίως ανά ημέρα για 3 ημέρες. Εάν υπάρξει βελτίωση, κατόπιν διαχειριστείτε όπως στο Βαθμού 3. Εάν δεν υπάρξει βελτίωση, εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικών ανοσοκατασταλτικών.
	Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμάκων (π.χ. λεβετιρακετάμη) ως προφυλακτική αγωγή κατά των επιληπτικών κρίσεων.	

Λοιμώξεις και εμπύρετη ουδετεροπενία

Με το Tecartus έχουν παρατηρηθεί πολύ συχνά σοβαρές λοιμώξεις, οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν σημεία και συμπτώματα λοίμωξης πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την έγχυση και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα. Πρέπει να χορηγείται προφυλακτική αγωγή με αντιβιοτικά σύμφωνα με τις συνήθεις κατευθυντήριες οδηγίες του ιδρύματος.

Μετά την έγχυση του Tecartus, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς εμπύρετη ουδετεροπενία (βλ. παράγραφο 4.8) και ενδέχεται να είναι ταυτόχρονη με CRS. Στην περίπτωση εμπύρετης ουδετεροπενίας, αξιολογήστε για λοίμωξη και διαχειριστείτε με αντιβιοτικά ευρέως φάσματος, υγρά και άλλη υποστηρικτική φροντίδα, όπως ενδείκνυται ιατρικά.

Σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, έχουν αναφερθεί απειλητικές για τη ζωή και θανατηφόρες ευκαιριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων γενικευμένων μυκητιασικών λοιμώξεων και επανενεργοποίησης ιών (π.χ. HHV-6 και προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια). Το ενδεχόμενο αυτών των λοιμώξεων θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με νευρολογικά συμβάντα και πρέπει να πραγματοποιούνται οι κατάλληλες διαγνωστικές αξιολογήσεις.

Επανενεργοποίηση ιών

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που στοχεύουν στα Β κύτταρα μπορεί να προκύψει επανενεργοποίηση του ιού, π.χ. του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV), η οποία ενδέχεται να οδηγήσει σε κεραυνοβόλο ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο.

Παρατεταμένες κυτταροπενίες

Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν κυτταροπενίες για μερικές εβδομάδες μετά από τη χημειοθεραπεία καταστροφής των λεμφοκυττάρων και την έγχυση του Tecartus, και η διαχείρισή τους πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες. Μετά την έγχυση του Tecartus παρατηρήθηκαν πολύ συχνά Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού παρατεταμένες κυτταροπενίες, οι οποίες περιλάμβαναν θρομβοπενία, ουδετεροπενία και αναιμία (βλ. παράγραφο 4.8). Μετά την έγχυση του Tecartus πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα των αιμοσφαιρίων των ασθενών.

Υπογαμμασφαιριναίμια

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το Tecartus μπορεί να εκδηλώσουν απλασία των Β-κυττάρων που οδηγεί σε υπογαμμασφαιριναίμια. Υπογαμμασφαιριναίμια παρατηρήθηκε πολύ συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tecartus (βλ. παράγραφο 4.8). Η υπογαμμασφαιριναίμια δημιουργεί στους ασθενείς προδιάθεση για λοιμώξεις. Σε περίπτωση υποτροπιάζουσών λοιμώξεων, μετά από τη θεραπεία με το Tecartus τα επίπεδα της ανοσοσφαιρίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται και πρέπει να γίνεται κατάλληλη διαχείριση με τη χρήση προφυλακτικής αγωγής κατά των λοιμώξεων, προφυλακτικής αγωγής με αντιβιοτικά και θεραπείας υποκατάστασης ανοσοσφαιρίνης, σύμφωνα με τις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, ενδέχεται να οφείλονται στο DMSO ή στην υπολειπόμενη γενταμικίνη στο Tecartus.

Δευτεροπαθείς κακοήθειες

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το Tecartus ενδέχεται να αναπτύξουν δευτεροπαθείς κακοήθειες. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται εφ' όρου ζωής για δευτεροπαθείς κακοήθειες. Σε περίπτωση εμφάνισης δευτεροπαθούς κακοήθειας, επικοινωνήστε με την εταιρεία για να λάβετε οδηγίες αναφορικά με το ποια δείγματα ασθενούς πρέπει να συλλεχθούν για δοκιμές.

Σύνδρομο λύσης του όγκου (TLS)

Περιστασιακά, έχει παρατηρηθεί TLS, το οποίο ενδέχεται να είναι σοβαρό. Για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης TLS, οι ασθενείς με αυξημένο ουρικό οξύ ή υψηλό φορτίο όγκου θα πρέπει να λαμβάνουν αλλοπουρινόλη ή μια εναλλακτική προφυλακτική αγωγή πριν από την έγχυση του Tecartus. Τα σημεία και συμπτώματα TLS πρέπει να παρακολουθούνται, και η διαχείριση των συμβάντων θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες.

Προηγούμενη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων (GvHD)

Η λήψη της θεραπείας από ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αλλογενή μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων και πάσχουν από ενεργή οξεία ή χρόνια GvHD δεν συνιστάται λόγω του πιθανού κινδύνου επιδείνωσης της GvHD από το Tecartus.

Προηγούμενη αγωγή με αντι-CD19 θεραπεία

Το Tecartus δεν συνιστάται, εάν ο ασθενής έχει υποτροπιάσει με CD19-αρνητική νόσο μετά από προηγούμενη αντι-CD19 θεραπεία.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 300 mg νατρίου ανά έγχυση, που ισοδυναμούν με 15% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου των 2 g για έναν ενήλικα.

Μακροπρόθεσμη παρακολούθηση

Οι ασθενείς αναμένεται να εγγραφούν σε ένα μητρώο και θα παρακολουθούνται στο μητρώο προκειμένου να γίνει καλύτερα κατανοητή η μακροπρόθεσμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Tecartus.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Η προφυλακτική χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών ενδέχεται να επηρεάσει τη δράση του Tecartus. Συνεπώς, δεν συνιστάται η προφυλακτική χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών πριν από την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.2).

Η χορήγηση κορτικοστεροειδών σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης τοξικότητας δεν επηρεάζει την έκπτυξη και την παραμονή των CAR T κυττάρων.

Εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια που περιέχουν ζώντες ιούς κατά τη διάρκεια ή μετά από τη θεραπεία με το Tecartus δεν έχει μελετηθεί. Προληπτικά, ο εμβολιασμός με εμβόλια ζώντων ιών δεν συνιστάται για τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την έναρξη χημειοθεραπείας καταστροφής των λεμφοκυττάρων, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tecartus και μέχρι την αποκατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος μετά από τη θεραπεία.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Η κατάσταση κύησης των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να επιβεβαιώνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Tecartus.

Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης για τη χημειοθεραπεία καταστροφής των λεμφοκυττάρων για πληροφορίες σχετικά με την ανάγκη χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία καταστροφής των λεμφοκυττάρων.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα έκθεσης για την πραγματοποίηση σύστασης ως προς τη διάρκεια χρήσης αντισύλληψης μετά τη χορήγηση αγωγής με Tecartus.

Κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από τη χρήση του Tecartus σε έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες τοξικότητας για την αναπαραγωγή και την ανάπτυξη σε ζώα με το Tecartus για να αξιολογηθεί αν είναι επιβλαβές για το έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες (βλ. παράγραφο 5.3).

Δεν είναι γνωστό εάν το Tecartus μπορεί να μεταφερθεί στο έμβρυο. Με βάση τον μηχανισμό δράσης, εάν τα διαμολυσμένα κύτταρα διέλθουν από τον πλακούντα, μπορεί να προκαλέσουν εμβρυϊκή τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της λεμφοκυτταροπενίας Β-κυττάρων. Κατά συνέπεια, το Tecartus δεν συνιστάται σε έγκυες γυναίκες, ή σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη. Οι έγκυες γυναίκες πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο. Το ενδεχόμενο κύησης μετά τη θεραπεία με το Tecartus πρέπει να συζητηθεί με τον θεράποντα ιατρό.

Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αξιολόγησης των επιπέδων ανοσοσφαιρίνης και Β-κυττάρων σε νεογνά/βρέφη μητέρων που έλαβαν θεραπεία με το Tecartus.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Tecartus απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα ή μεταδίδεται στο θηλάζον παιδί. Οι γυναίκες που θηλάζουν πρέπει να ενημερωθούν σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο για το θηλάζον παιδί.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση του Tecartus στη γονιμότητα. Δεν έχουν αξιολογηθεί οι επιδράσεις στην ανδρική και τη γυναικεία γονιμότητα σε μελέτες σε ζώα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Tecartus έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Λόγω του δυναμικού για νευρολογικά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένης της τροποποιημένης διανοητικής κατάστασης ή επιληπτικών κρίσεων, οι ασθενείς δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται βαρέα ή δυνητικά επικίνδυνα μηχανήματα έως και για τουλάχιστον 8 εβδομάδες μετά την έγχυση ή μέχρι να αποκατασταθούν οι νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Λέμφωμα από κύτταρα μανδύα

Τα δεδομένα ασφάλειας που περιγράφονται σε αυτήν την ενότητα αποτυπώνουν την έκθεση στο Tecartus στη μελέτη ZUMA-2, μία μελέτη Φάσης 2, στην οποία 82 ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό MCL έλαβαν μια μονή δόση από CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα (2×10^6 ή $0,5 \times 10^6$ αντι-CD19 CAR T κύτταρα/kg) βασισμένη σε μία συνιστώμενη δόση, βάσει του βάρους.

Οι πιο σημαντικές και οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν το CRS (91%), οι λοιμώξεις (55%) και η εγκεφαλοπάθεια (51%).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 56% των ασθενών. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλάμβαναν εγκεφαλοπάθεια (26%), λοιμώξεις (28%) και σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (15%).

Ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού αναφέρθηκαν στο 67% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού περιλάμβαναν λοιμώξεις (34%) και εγκεφαλοπάθεια (24%). Οι πιο συχνές αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού περιλάμβαναν ουδετεροπενία (99%), λευκοπενία (98%), λεμφοπενία (96%), θρομβοπενία (65%) και αναμία (56%).

Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία

Τα δεδομένα ασφάλειας που περιγράφονται σε αυτήν την ενότητα αποτυπώνουν την έκθεση στο Tecartus στη μελέτη ZUMA-3, μία μελέτη Φάσης 1/2 στην οποία συνολικά 100 ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ALL πρόδρομων Β κυττάρων έλαβαν μια μονή δόση από CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα ($0,5 \times 10^6$, 1×10^6 ή 2×10^6 αντι-CD19 CAR T κύτταρα/kg) βασισμένη σε μία συνιστώμενη δόση, βάσει του βάρους.

Οι πιο σημαντικές και συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν το CRS (91%), η εγκεφαλοπάθεια (57%) και οι λοιμώξεις (41%).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 70% των ασθενών. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλάμβαναν CRS (25%), λοιμώξεις (22%) και εγκεφαλοπάθεια (21%).

Ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού αναφέρθηκαν στο 76% των ασθενών. Οι πιο συχνές μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού περιλάμβαναν λοιμώξεις (27%), CRS (25%) και εγκεφαλοπάθεια (22%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται σε αυτήν την παράγραφο αναγνωρίστηκαν σε συνολικά 182 ασθενείς που εκτέθηκαν στο Tecartus σε δύο πολυκεντρικές βασικές κλινικές μελέτες, τη μελέτη ZUMA-2 (n=82) και τη μελέτη ZUMA-3 (n=100). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα. Η συχνότητα εμφάνισης ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 3 Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναγνωρίστηκαν με το Tecartus

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC)	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		
	Πολύ συχνές	Λοιμώξεις από ακαθόριστα παθογόνα Βακτηριακές λοιμώξεις Μυκητιασικές λοιμώξεις Ιογενείς λοιμώξεις
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		
	Πολύ συχνές	Λευκοπενία ^α Ουδετεροπενία ^α Λεμφοπενία ^α Θρομβοπενία ^α Αναιμία ^α Εμπύρετη ουδετεροπενία
	Συχνές	Διαταραχές της πήξης
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		
	Πολύ συχνές	Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών ^β Υπογαμμασφαιριναιμία
	Συχνές	Υπερευαισθησία Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		
	Πολύ συχνές	Υποφωσφαταιμία ^α Μειωμένη όρεξη Υπομαγνησιαμία Υπεργλυκαιμία ^α
	Συχνές	Υπολευκωματιναιμία ^α Αφυδάτωση

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC)	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Ψυχιατρικές διαταραχές		
	Πολύ συχνές	Παραλήρημα Άγχος Αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
	Πολύ συχνές	Εγκεφαλοπάθεια Τρόμος Κεφαλαλγία Αφασία Ζάλη Νευροπάθεια
	Συχνές	Επιληπτική κρίση Αταξία Αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση
Καρδιακές διαταραχές		
	Πολύ συχνές	Ταχυκαρδίες Βραδυκαρδίες
	Συχνές	Μη κοιλιακές ταχυκαρδίες
Αγγειακές διαταραχές		
	Πολύ συχνές	Υπόταση Υπέρταση Αιμορραγία
	Συχνές	Θρόμβωση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		
	Πολύ συχνές	Βήχας Δύσπνοια Πλευριτική συλλογή Υποξία
	Συχνές	Αναπνευστική ανεπάρκεια Πνευμονικό οίδημα
Διαταραχές του γαστρεντερικού		
	Πολύ συχνές	Ναυτία Διάρροια Δυσκοιλιότητα Κοιλιακό άλγος Έμετος Άλγος του στόματος
	Συχνές	Ξηροστομία Δυσφαγία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		
	Πολύ συχνές	Εξάνθημα Διαταραχή του δέρματος

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC)	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		
	Πολύ συχνές	Μυοσκελετικό άλγος Κινητική δυσλειτουργία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		
	Πολύ συχνές	Νεφρική ανεπάρκεια
	Συχνές	Μειωμένη παραγωγή ούρων
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		
	Πολύ συχνές	Οίδημα Κόπωση Πυρεξία Πόνος Ρίγη
Οφθαλμικές διαταραχές		
	Συχνές	Διαταραχές όρασης
Παρακλινικές εξετάσεις		
	Πολύ συχνές	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη ^α Αυξημένο ουρικό οξύ αίματος ^α Ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη ^α Υπονατρίαμια ^α Υπασβεστιαμια ^α Άμεση χολερυθρίνη αυξημένη ^α Υποκαλιαιμία ^α
	Συχνές	Χολερυθρίνη αυξημένη ^α
Μόνο οι κυτταροπενίες που οδήγησαν σε (i) νέα ή επιδεινούμενα κλινικά επακόλουθα ή (ii) που έχριζαν θεραπείας ή (iii) προσαρμογής στην τρέχουσα θεραπεία περιλαμβάνονται στον Πίνακα 3. ^α Συχνότητα βάσει εργαστηριακής παραμέτρου Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού. ^β Βλ. παράγραφο Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών. Ημερομηνία αποκοπής δεδομένων μελέτης ZUMA-2: 24 Ιουλίου 2021, ημερομηνία αποκοπής δεδομένων μελέτης ZUMA-3: 23 Ιουλίου 2021		

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών από τις μελέτες ZUMA-2 και ZUMA-3 (n=182)

Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών

CRS εκδηλώθηκε στο 91% των ασθενών. Το είκοσι τοις εκατό (20%) των ασθενών εμφάνισε CRS Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού (σοβαρής μορφής ή απειλητικό για τη ζωή). Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 3 ημέρες (εύρος: 1 έως 13 ημέρες) και η διάμεση διάρκεια ήταν 9 ημέρες (εύρος: 1 έως 63 ημέρες). Το ενενήντα επτά τοις εκατό (97%) των ασθενών ανάρρωσε από το CRS.

Τα πιο συχνά σημεία ή συμπτώματα που σχετίζονται με το CRS στους ασθενείς που εμφάνισαν CRS περιλάμβαναν πυρεξία (94%), υπόταση (64%), υποξία (32%), ρίγη (31%), ταχυκαρδία (27%), φλεβοκομβική ταχυκαρδία (23%), κεφαλαλγία (22%), κόπωση (16%) και ναυτία (13%). Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να σχετίζονται με το CRS περιλάμβαναν υπόταση (22%), πυρεξία (15%), υποξία(9%), ταχυκαρδία (3%), δύσπνοια (2%) και φλεβοκομβική ταχυκαρδία (2%). Για κατευθυντήριες οδηγίες παρακολούθησης και διαχείρισης, βλ. παράγραφο 4.4.

Νευρολογικά συμβάντα και ανεπιθύμητες ενέργειες

Νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 69% των ασθενών. Το τριάντα δύο τοις εκατό (32%) των ασθενών εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού (σοβαρής μορφής ή απειλητικές για τη ζωή). Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 7 ημέρες (εύρος: 1 έως 262 ημέρες). Τα νευρολογικά συμβάντα επιλύθηκαν για 113 από τους 125 ασθενείς (90,4%) με διάμεση διάρκεια 12 ημερών (εύρος: 1 έως 708 ημέρες). Τρεις ασθενείς είχαν συνεχιζόμενα νευρολογικά συμβάντα τη χρονική στιγμή του θανάτου, συμπεριλαμβανομένου ενός ασθενούς με αναφερθέν συμβάν σοβαρής εγκεφαλοπάθειας και ενός άλλου ασθενούς με αναφερθέν συμβάν σοβαρής συγγυτικής κατάστασης. Τα υπόλοιπα ανεπίλυτα νευρολογικά συμβάντα ήταν Βαθμού 2. Το ενενήντα τρία τοις εκατό επί του συνόλου των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία εμφάνισε το πρώτο CRS ή νευρολογικό συμβάν εντός των πρώτων 7 ημερών μετά από την έγχυση του Tecartus.

Οι πιο συχνές νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλάμβαναν τρόμο (32%), συγγυτική κατάσταση (27%), εγκεφαλοπάθεια (27%), αφασία (21%) και διέγερση (11%). Σε ασθενείς στους οποίους έχει χορηγηθεί το Tecartus έχουν αναφερθεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της εγκεφαλοπάθειας (15%), της αφασίας (6%) και της συγγυτικής κατάστασης (5%). Το ICANS αναφέρθηκε ως σοβαρή νευρολογική ανεπιθύμητη ενέργεια σε χαμηλή συχνότητα (2%) στις κλινικές μελέτες. Τα περιστατικά ICANS που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών εκπροσωπούνται από την ανεπιθύμητη ενέργεια της εγκεφαλοπάθειας. Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Tecartus εμφανίστηκαν σοβαρά περιστατικά εγκεφαλικού οιδήματος, τα οποία ενδέχεται να γίνουν θανατηφόρα. Για κατευθυντήριες οδηγίες παρακολούθησης και διαχείρισης, βλ. παράγραφο 4.4.

Το ICANS αναφέρθηκε επί εδάφους νευρολογικής τοξικότητας μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Εμπύρετη ουδετεροπενία και λοιμώξεις

Εμπύρετη ουδετεροπενία παρατηρήθηκε στο 12% των ασθενών μετά από έγχυση Tecartus. Λοιμώξεις εμφανίστηκαν στο 87% των 182 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το Tecartus στις μελέτες ZUMA-2 και ZUMA-3. Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού λοιμώξεις (σοβαρής μορφής, απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες) εμφανίστηκαν στο 30% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων από ακαθόριστο παθογόνο, βακτηριακών, μυκητιασικών και ιογενών λοιμώξεων στο 23%, στο 8%, στο 2% και στο 4% των ασθενών, αντίστοιχα. Για κατευθυντήριες οδηγίες παρακολούθησης και διαχείρισης, βλ. παράγραφο 4.4.

Παρατεταμένες κυτταροπενίες

Οι κυτταροπενίες είναι πολύ συχνές μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία καταστροφής των λεμφοκυττάρων και θεραπεία με το Tecartus.

Παρατεταμένες (υφιστάμενη ή διατηρούμενη μετά την Ημέρα 30 ή με έναρξη την Ημέρα 30 ή μετά από αυτήν) Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού κυτταροπενίες εμφανίστηκαν στο 48% των ασθενών και περιλάμβαναν ουδετεροπενία (34%), θρομβοπενία (27%) και αναιμία (15%). Για κατευθυντήριες οδηγίες διαχείρισης, βλ. παράγραφο 4.4.

Υπογαμμασφαιριναιμία

Υπογαμμασφαιριναιμία παρουσιάστηκε στο 12% των ασθενών. Υπογαμμασφαιριναιμία Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού εκδηλώθηκε στο 1% των ασθενών. Για κατευθυντήριες οδηγίες διαχείρισης, βλ. παράγραφο 4.4.

Ανοσογονικότητα

Η ανοσογονικότητα του Tecartus έχει αξιολογηθεί με τη χρήση ενζυμικής δοκιμασίας ανοσοπροσρόφησης (ELISA) για την ανίχνευση δεσμευτικών αντισωμάτων έναντι του FMC63, του αντισώματος από το οποίο προέρχεται το αντι-CD19 CAR. Έως σήμερα, δεν έχει παρατηρηθεί ανοσογονικότητα από αντισώματα αντι-CD19 CAR T κυττάρων σε ασθενείς με MCL. Βάσει μιας δοκιμασίας αρχικής διαλογής, 17 ασθενείς στη μελέτη ZUMA-2 σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο είχαν θετικά αποτελέσματα στην εξέταση για αντισώματα, ωστόσο, μια επιβεβαιωτική ορθογώνια

κυτταρική δοκιμασία έδειξε ότι και οι 17 ασθενείς στη μελέτη ZUMA-2 ήταν αρνητικοί για αντισώματα σε όλα τα χρονικά σημεία που εξετάστηκαν. Βάσει μιας δοκιμασίας αρχικής διαλογής, 16 ασθενείς στη μελέτη ZUMA-3 είχαν θετικά αποτελέσματα στην εξέταση για αντισώματα σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο. Από τους ασθενείς με αξιολογήσιμα δείγματα για επιβεβαιωτική εξέταση, τα αποτελέσματα δύο ασθενών επιβεβαιώθηκαν ως θετικά στην εξέταση αντισωμάτων μετά από τη θεραπεία. Ένας από τους δύο ασθενείς είχε επιβεβαιωμένο θετικό αποτέλεσμα αντισωμάτων κατά τον Μήνα 6. Ο δεύτερος ασθενής είχε επιβεβαιωμένο αποτέλεσμα αντισωμάτων κατά την Ημέρα 28 και τον Μήνα 3 της επαναθεραπείας. Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι η κινητική της αρχικής έκπτυξης, η λειτουργία των CAR T κυττάρων και η παραμονή του Tecartus, ή η ασφάλεια ή η αποτελεσματικότητα του Tecartus, αλλοιώθηκαν στους συγκεκριμένους ασθενείς.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τα σημεία της υπερδοσολογίας του Tecartus.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XL06

Μηχανισμός δράσης

Το Tecartus, ένα στοχευμένο προς το CD19 γενετικά τροποποιημένο ανοσοθεραπευτικό προϊόν αυτόλογων T-κυττάρων, δεσμεύεται στο CD19 που εκφράζεται σε καρκινικά κύτταρα και σε φυσιολογικά B κύτταρα. Έπειτα από τη δέσμευση του αντι-CD19 CAR T-κυττάρου στα κύτταρα-στόχους που εκφράζουν το CD19, η συνδιεγερτική περιοχή CD28 και η περιοχή σηματοδότησης CD3-ζ ενεργοποιούν καθοδικούς σηματοδοτικούς καταρράκτες που οδηγούν στην ενεργοποίηση T κυττάρων, στον πολλαπλασιασμό τους, στην απόκτηση λειτουργιών τελεστή και στην έκκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών. Αυτή η αλληλουχία συμβάντων οδηγεί στη θανάτωση των κυττάρων-στόχων που εκφράζουν το CD19.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε αμφοτέρες τις μελέτες ZUMA-2 και ZUMA-3, μετά την έγχυση του Tecartus, οι φαρμακοδυναμικές ανταποκρίσεις αξιολογήθηκαν για διάστημα 4 εβδομάδων με βάση τη μέτρηση της παροδικής αύξησης των επιπέδων κυτταροκινών, χημειοκινών και άλλων μορίων στο αίμα. Αναλύθηκαν τα επίπεδα κυτταροκινών και χημειοκινών, όπως των IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, του TNF-α, της ιντερφερόνης γάμμα (IFN-γ) και του υποδοχέα της IL-2 άλφα. Μέγιστη αύξηση παρατηρήθηκε γενικά εντός των πρώτων 8 ημερών μετά την έγχυση και τα επίπεδα επέστρεψαν γενικά στις αρχικές τιμές εντός 28 ημερών.

Λόγω της δράσης εντός στόχου εκτός όγκου του Tecartus, ενδέχεται να επέλθει μία περίοδος B-κυτταρικής απλασίας μετά από τη θεραπεία.

Οι μεταφραστικές αναλύσεις που διεξήχθησαν για τον προσδιορισμό των συσχετισμών μεταξύ των επιπέδων κυτταροκινών και της επίπτωσης CRS ή νευρολογικών συμβάντων έδειξαν ότι τα υψηλότερα επίπεδα (μέγιστη τιμή και AUC σε 1 μήνα) πολλαπλών αναλυτών ορού,

συμπεριλαμβανομένων των IL-6, IL-10 και TNF- α , συσχετίστηκαν με Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες και Βαθμού 3 ή υψηλότερου βαθμού CRS.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Υποτροπιάζον ή ανθεκτικό MCL: ZUMA-2

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Tecartus σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό MCL που είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία που περιείχε ανθρακυκλίνη ή βενδαμουσίνη, αντίσωμα αντι-CD20 και αναστολέα της τυροσινικής κινάσης του Bruton (BTKi) (ιμπρουτινίμη ή ακαλαμπρουτινίμη) αξιολογήθηκε σε μια φάσης 2 μονού σκέλους, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική δοκιμή. Οι επιλέξιμοι ασθενείς είχαν επίσης εξέλιξη της νόσου μετά από το τελευταίο σχήμα ή ανθεκτική νόσο στην πιο πρόσφατη θεραπεία. Οι ασθενείς με ενεργές ή σοβαρές λοιμώξεις, προηγούμενη αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (HSCT), ανιχνεύσιμα κακοήθη κύτταρα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ή μεταστάσεις στον εγκέφαλο και τυχόν ιστορικό λεμφώματος του ΚΝΣ ή διαταραχές ΚΝΣ δεν ήταν επιλέξιμοι. Στη μελέτη ZUMA-2, εντάχθηκαν (υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση) συνολικά 74 ασθενείς και 68 από αυτούς τους ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Tecartus. Τρεις ασθενείς δεν έλαβαν Tecartus λόγω αποτυχίας παρασκευής. Δύο άλλοι ασθενείς δεν έλαβαν θεραπεία, κυρίως λόγω προϊούσας νόσου (θάνατος) μετά από τη λευκαφαίρεση. Ένας ασθενής δεν έλαβε Tecartus μετά από τη λήψη χημειοθεραπείας καταστροφής των λεμφοκυττάρων λόγω συνεχιζόμενης ενεργής κοιλιακής μαρμαρυγής. Το πλήρες σύνολο ανάλυσης (FAS) ορίστηκε ως όλοι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση. Στον Πίνακα 4 παρέχεται μια σύνοψη των χαρακτηριστικών των ασθενών κατά την έναρξη.

Πίνακας 4 Σύνοψη χαρακτηριστικών κατά την έναρξη της μελέτης ZUMA-2

Κατηγορία	Όλοι όσοι υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση (FAS) (N=74)
<i>Ηλικία (έτη)</i>	
Διάμεση (ελάχιστη, μέγιστη)	65 (38, 79)
≥ 65	58%
Άρρενες	84%
Διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών (ελάχιστος, μέγιστος)	3 (1, 5)
<i>Υπομάδα υποτροπιάζουσας/ανθεκτικής νόσου</i>	
Υποτροπή μετά από αυτόλογη SCT	42%
Ανθεκτικότητα στην τελευταία θεραπεία για MCL	39%
Υποτροπή μετά από την τελευταία θεραπεία για MCL	19%
Ασθενείς με νόσο σταδίου IV	86%
Ασθενείς με συμμετοχή του μυελού των οστών	51%

Κατηγορία	Όλοι όσοι υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση (FAS) (N=74)
<i>Μορφολογικά χαρακτηριστικά</i>	
Κλασικό MCL	54%
Βλαστοειδές MCL	26%
Άλλο	1%
Άγνωστο	19%
<i>Έλαβαν θεραπεία γεφύρωσης</i>	
Ναι	38%
Όχι	62%
<i>IHC του Ki67 από κεντρικό εργαστήριο</i>	
N	49
Διάμεση τιμή	65%
Αυτόλογη SCT, αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων, IHC, ανοσοϊστοχημική εξέταση, μέγ., μέγιστος/η/ο, MCL, λέμφωμα από κύτταρα μανδύα, ελάχ., ελάχιστος/η/ο.	

Το Tecartus χορηγήθηκε στους ασθενείς ως εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση στη στοχευμένη δόση των 2×10^6 αντι-CD19 CAR T κυττάρων/kg (μέγιστη επιτρεπόμενη δόση: 2×10^8 κύτταρα) έπειτα από σχήμα χημειοθεραπείας καταστροφής των λεμφοκυττάρων αποτελούμενο από κυκλοφωσφαμίδη 500 mg/m^2 ενδοφλεβίως και φλουδαραβίνη 30 mg/m^2 ενδοφλεβίως, χορηγούμενες αμφότερες την 5^η, 4^η και 3^η ημέρα πριν από τη θεραπεία. Η θεραπεία γεφύρωσης μεταξύ της λευκαφαίρεσης και της χημειοθεραπείας καταστροφής των λεμφοκυττάρων επιτρέπονταν για τον έλεγχο του φορτίου της νόσου.

Για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Tecartus, ο διάμεσος χρόνος από τη λευκαφαίρεση έως την αποδέσμευση του προϊόντος ήταν 13 ημέρες (εύρος: 9 έως 20 ημέρες) και η διάμεση διάρκεια από τη λευκαφαίρεση έως την έγχυση του Tecartus ήταν 27 ημέρες (εύρος: 19 έως 74 ημέρες, με εξαίρεση μίας έκτροπης τιμής 134 ημερών). Η διάμεση δόση ήταν $2,0 \times 10^6$ αντι-CD19 CAR T κύτταρα/kg. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν την έγχυση του Tecartus την ημέρα 0 και νοσηλεύθηκαν τουλάχιστον έως την ημέρα 7.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), όπως καθορίστηκε από τα κριτήρια του Lugano 2014 από μια ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν τη διάρκεια ανταπόκρισης (DOR), τη συνολική επιβίωση (OS), την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και τη βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Για την πρωτεύουσα ανάλυση, ορίστηκε εκ των προτέρων το σύνολο ανάλυσης, το οποίο αποτελούταν από τους πρώτους 60 ασθενείς που έλαβαν το Tecartus και αξιολογήθηκαν ως προς την ανταπόκριση 6 μήνες μετά την αξιολόγηση της νόσου την Εβδομάδα 4 μετά την έγχυση του Tecartus. Σε αυτό το σύνολο ανάλυσης 60 ασθενών, το ORR ήταν 93% με ποσοστό CR 67%. Το ORR ήταν σημαντικά υψηλότερο σε σχέση με το προκαθορισμένο ιστορικό ποσοστό ελέγχου 25% σε μονομερές επίπεδο σημαντικότητας 0,025 ($p < 0,0001$).

Οι επικαιροποιημένες αναλύσεις παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας στους 24 μήνες διεξήχθησαν με τη χρήση του συνόλου ανάλυσης τροποποιημένης πρόθεσης θεραπείας (mITT), το οποίο αποτελούταν από 68 ασθενείς που έλαβαν το Tecartus. Κατά την ανάλυση παρακολούθησης

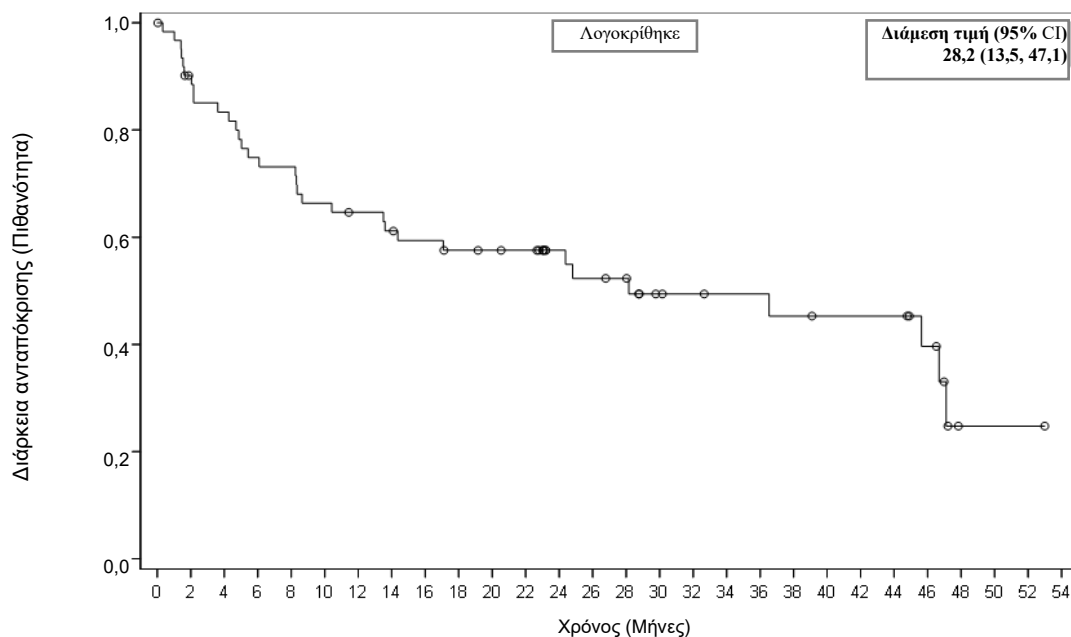
στους 24 μήνες, τα ποσοστά ORR και CR στους 68 ασθενείς του συνόλου ανάλυσης mITT ήταν 91% και 68%, αντίστοιχα.

Τα αποτελέσματα στο FAS από την πρωτεύουσα ανάλυση και την ανάλυση παρακολούθησης στους 24 μήνες φαίνονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5 Περίληψη των δεδομένων αποτελεσματικότητας για τη μελέτη ZUMA-2

Κατηγορία	Όλοι όσοι υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση ^α (FAS) (N = 74)	
	Πρωτεύουσα ανάλυση	Παρακολούθηση στους 24 μήνες
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (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]
Διάρκεια ανταπόκρισης (DOR)^β		
Διάμεση τιμή σε μήνες [95% CI]	NR [10,4, NE]	28,2 (13,5, 47,1)
Εύρος ^γ σε μήνες	0,0+, 35,0+	0,0+, 53,0+
Συνεχιζόμενες ανταποκρίσεις, CR+PR, CR, n (%) ^δ	32 (43%), 30 (41%)	25 (34%), 25 (34%)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου		
Διάμεση τιμή, μήνες [95% CI]	16,2 [9,9, NE]	24,0 (10,1, 48,2)
Συνολική επιβίωση		
Διάμεση τιμή, μήνες [95% CI]	NR [24,6, NE]	47,4 (24,6, NE)
OS 6 μηνών (%) [95% CI]	83,6 [72,9, 90,3]	83,6 [72,9, 90,3]
OS 12 μηνών (%) [95% CI]	76,6 [65,1, 84,8]	76,7 [65,3, 84,8]
OS 24 μηνών (%) [95% CI]	66,5 [52,8, 77,1]	63,0 [50,9, 70,3]
OS 30 μηνών (%) [95% CI]	Δεν εφαρμόζεται	56,2 (44,1, 66,7)
OS 36 μηνών (%) [95% CI]	Δεν εφαρμόζεται	53,9 (41,5, 64,8)
OS 54 μηνών (%) [95% CI]	Δεν εφαρμόζεται	38,7 (24,8, 52,4)
Διάμεση παρακολούθηση σε μήνες (ελάχ., μέγ.)	16,8 [7,2, 37,6]	36,6 (27,3, 57,0)
CI, διάστημα εμπιστοσύνης, CR, πλήρης ύφεση, FAS, πλήρες σύνολο ανάλυσης, NE, μη εκτιμήσιμο, NR, δεν επετεύχθη, OS, συνολική επιβίωση, PR, μερική ύφεση. α. Από τους 74 ασθενείς που εντάχθηκαν (δηλ. υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση), 69 ασθενείς έλαβαν χημειοθεραπεία καταστροφής των λεμφοκυττάρων και 68 ασθενείς έλαβαν Tecartus. β. Σε όλους τους ανταποκριθέντες. Η DOR μετράται από την ημερομηνία της πρώτης αντικειμενικής ανταπόκρισης έως την ημερομηνία εξέλιξης ή θανάτου. γ. Ένα σύμβολο + υποδεικνύει λογοκριμένη τιμή. δ. Κατά την ημερομηνία αποκοπής των δεδομένων. Τα ποσοστά υπολογίζονται με τη χρήση του συνολικού αριθμού ασθενών στο σύνολο ανάλυσης ως παρονομαστή.		

Εικόνα 1 Διάγραμμα Kaplan Meier για την DOR στο FAS



Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Tecartus σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του MCL (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ALL πρόδρομων Β κυττάρων: ZUMA-3

Μια φάσης 2, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική δοκιμή αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Tecartus σε ενήλικους ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ALL πρόδρομων Β κυττάρων. Ως υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ορίστηκε ένα από τα ακόλουθα: πρωτοπαθής ανθεκτική, πρώτη υποτροπή μετά από ύφεση διάρκειας ≤ 12 μηνών, υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική μετά από θεραπεία δεύτερης ή επόμενης γραμμής, υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική μετά από αλλογενή μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων (allo-SCT) (εφόσον η μεταμόσχευση έλαβε χώρα ≥ 100 ημέρες πριν από την ένταξη και δεν ελήφθησαν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα ≤ 4 εβδομάδες πριν από την ένταξη). Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με ενεργές ή σοβαρές λοιμώξεις, ενεργή νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστή και ιστορικό διαταραχών του ΚΝΣ. Οι ασθενείς με νόσο CNS-2, χωρίς κλινικά εμφανείς νευρολογικές μεταβολές ήταν επιλέξιμοι. Στη φάση 2 της μελέτης ZUMA-3, εντάχθηκαν (υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση) συνολικά 71 ασθενείς και 55 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Tecartus. Έξι ασθενείς δεν έλαβαν Tecartus λόγω αποτυχίας παρασκευής. Οκτώ άλλοι ασθενείς δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία λόγω ΑΕ μετά τη λευκαφαίρεση. Δύο ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση και έλαβαν χημειοθεραπεία καταστροφής των λεμφοκυττάρων δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Tecartus. Ο ένας ασθενής εμφάνισε βακτηριαμία και ουδετεροπενικό πυρετό, και ο άλλος ασθενής δεν πληρούσε τα κριτήρια επιλεξιμότητας μετά τη χημειοθεραπεία καταστροφής των λεμφοκυττάρων. Το FAS περιλάμβανε όλους τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση και το σύνολο ανάλυσης τροποποιημένης πρόθεσης θεραπείας (mITT) περιλάμβανε όλους τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση και έλαβαν θεραπεία με το Tecartus στη φάση 2. Στον Πίνακα 6 παρέχεται μια σύνοψη των χαρακτηριστικών των ασθενών κατά την ένταξη.

Πίνακας 6 Σύνοψη χαρακτηριστικών κατά την ένταξη για τη Φάση 2 της μελέτης ZUMA-3

Κατηγορία	Όλοι όσοι υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση (FAS) (N=71)	Όλοι όσοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία (mITT) (N=55)
<i>Ηλικία (έτη)</i>		
Διάμεση (ελάχ., μέγ.)	44 (19 έως 84)	40 (19 έως 84)
Άρρενες	58%	60%
Λευκή εθνοτική καταγωγή	72%	67%
Πρωτοπαθής ανθεκτική νόσος	30%	33%
Υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσος μετά από ≥ 2 γραμμές θεραπείας	76%	78%
Πρώτη υποτροπή μετά από ύφεση ≤ 12 μηνών	28%	29%
<i>Αριθμός γραμμών προηγούμενης θεραπείας</i>		
Διάμεση (ελάχ., μέγ.)	2 (1 έως 8)	2 (1 έως 8)
≥ 3	48%	47%
<i>Προηγούμενες θεραπείες</i>		
Allo-SCT	39%	42%
Μπλινατουμομάμπη	46%	45%
Ινοτουζουμάμπη	23%	22%
Χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph+)	27%	27%
Allo-SCT, αλλογενής μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων, Μέγ., μέγιστο, Ελάχ., ελάχιστο		

Μετά από τη χημειοθεραπεία καταστροφής των λεμφοκυττάρων, το Tecartus χορηγήθηκε στους ασθενείς ως εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση στη στοχευμένη δόση των 1×10^6 αντι-CD19 CAR T κυττάρων/kg (μέγιστη επιτρεπόμενη δόση: 1×10^8 κύτταρα). Το σχήμα καταστροφής των λεμφοκυττάρων αποτελούνταν από κυκλοφωσφαμίδη 900 mg/m^2 ενδοφλεβίως επί 60 λεπτά τη 2^η ημέρα πριν από την έγχυση του Tecartus και φλουδαραβίνη 25 mg/m^2 ενδοφλεβίως επί 30 λεπτά την 4^η, 3^η και 2^η ημέρα πριν από την έγχυση του Tecartus. Από τους 55 ασθενείς που έλαβαν Tecartus, οι 51 ασθενείς έλαβαν θεραπεία γεφύρωσης μεταξύ λευκαφαίρεσης και χημειοθεραπείας καταστροφής των λεμφοκυττάρων για τον έλεγχο του φορτίου της νόσου.

Ο διάμεσος χρόνος από τη λευκαφαίρεση έως την παράδοση του προϊόντος ήταν 16 ημέρες (εύρος: 11 έως 42 ημέρες) και η διάμεση διάρκεια από τη λευκαφαίρεση έως την έγχυση του Tecartus ήταν 29 ημέρες (εύρος: 20 έως 60 ημέρες). Η διάμεση δόση ήταν $1,0 \times 10^6$ αντι-CD19 CAR T κύτταρα/kg. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν την έγχυση του Tecartus την ημέρα 0 και νοσηλεύθηκαν τουλάχιστον έως την ημέρα 7.

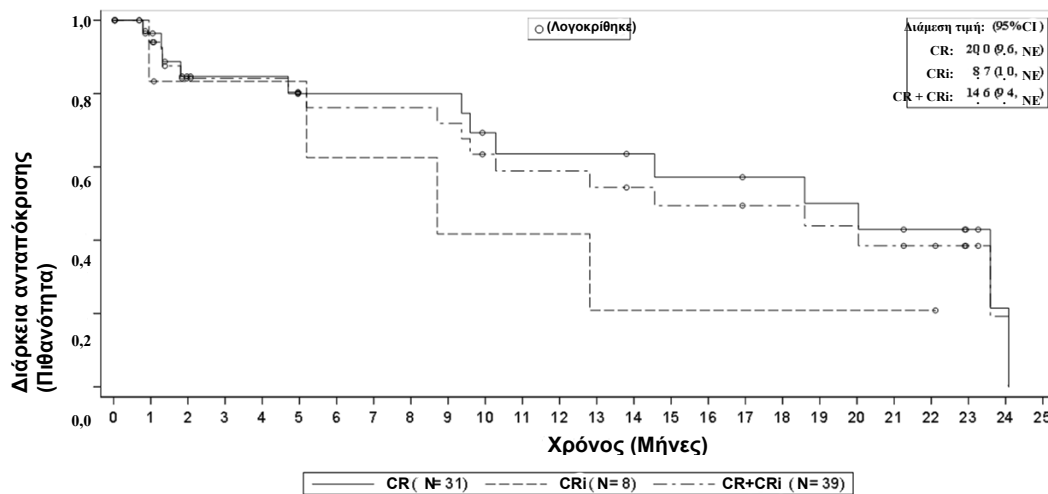
Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το συνολικό ποσοστό πλήρους ύφεσης (OCR) [πλήρης ύφεση (CR) + πλήρης ύφεση με ατελή αιματολογική αποκατάσταση [CRi]] σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Tecartus, όπως προσδιορίστηκε από ανεξάρτητη αξιολόγηση. Στους 55 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το (mITT), το ποσοστό OCR ήταν 70,9% με ποσοστό CR 56,4% (Πίνακας 7), το οποίο ήταν σημαντικά μεγαλύτερο από το προκαθορισμένο ποσοστό ελέγχου 40%. Από τους 39 ασθενείς που πέτυχαν CR ή CRi, ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση ήταν 1,1 μήνες (εύρος: 0,85 έως 2,99 μήνες).

Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία θα υποβάλλονταν σε δυνητική παρακολούθηση για ≥ 18 μήνες, με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 20,5 μηνών (95% CI: 0,3, 32,6 μήνες) και διάμεσο χρόνο παρακολούθησης για OS 24,0 μηνών (95% CI: 23,3, 24,6).

Πίνακας 7 Σύνοψη των δεδομένων αποτελεσματικότητας για τη Φάση 2 της μελέτης ZUMA-3

	FAS N = 71	mITT^a N = 55
Ποσοστό OCR (CR + CRi) n (%) [95% CI]	39 (54,9) [43, 67]	39 (70,9) [57,0, 82,0]
Ποσοστό CR, n (%) [95% CI]	31 (43,7) [32, 56]	31 (56,4) [42,0, 70,0]
Ποσοστό αρνητικότητας για ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο (MRD) στους ασθενείς με OCR (CR ή CRi), n (%)	n = 39 38 (97%)	n = 39 38 (97%)
Διάρκεια ύφεσης, διάμεση τιμή σε μήνες [95% CI] ^β Διάμεσο εύρος σε μήνες	14,6 [9,4, NE] ^γ (0,03+, 24,08+)	14,6 [9,4, NE] ^γ (0,03+, 24,08+)
<p>CI, διάστημα εμπιστοσύνης, CR, πλήρης ύφεση, NE, μη εκτιμήσιμο</p> <p>α. Από τους 71 ασθενείς που εντάχθηκαν (και υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση), 57 ασθενείς έλαβαν χημειοθεραπεία προετοιμασίας και 55 ασθενείς έλαβαν Tecartus.</p> <p>β. Τα άτομα λογοκρίθηκαν κατά την τελευταία εκτιμήσιμη αξιολόγηση της νόσου πριν από την έναρξη νέας αντικαρκινικής θεραπείας (εκτός από τη συνέχιση αναστολέα της τυροσινικής κινάσης) ή allo-SCT για να αποκλειστεί πιθανή επίδραση της νέας θεραπείας στην DOR, η οποία θα μπορούσε να προκαλέσει σύγχυση με την επίδραση του KTE-X19. Τα αποτελέσματα των αναλύσεων όπου δεν εφαρμόστηκε λογοκρίσιμα για μεταγενέστερη allo-SCT ή την έναρξη νέας αντικαρκινικής θεραπείας συμφωνούσαν με τις αναλύσεις στις οποίες δεν εφαρμόστηκε <u>λογοκρίσιμα των συμβάντων</u>.</p> <p>γ. Η διάρκεια της ύφεσης ορίστηκε μόνο για τα άτομα που πέτυχαν OCR. Ως εκ τούτου τα αποτελέσματα της ανάλυσης στα FAS και mITT ήταν πανομοιότυπα.</p>		

Εικόνα 2 Διάγραμμα Kaplan Meier για την DOR στο σύνολο ανάλυσης mITT^a



- α. Η DOR ορίστηκε μόνο για τα άτομα που επέτυχαν OCR, ως εκ τούτου τα αποτελέσματα της ανάλυσης στα FAS και mITT ήταν πανομοιότυπα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Tecartus σε ένα ή περισσότερα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού με ALL B κυττάρων και απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Tecartus για τη θεραπεία της ALL στον παιδιατρικό πληθυσμό βάρους κάτω των 6 kg. Για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση, βλ. παράγραφο 4.2.

Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν σε αμφοτέρους τους πληθυσμούς ασθενών με MCL και ALL.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται ως απαιτείται.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κυτταροκινητική

Δέμψωμα από κύτταρα μανδύα

Μετά από την έγχυση 2×10^6 αντι-CD19 CAR T κυττάρων/kg του Tecartus στη μελέτη ZUMA-2, τα αντι-CD19 CAR T κύτταρα επέδειξαν μια αρχική ταχεία έκπτωση και στη συνέχεια μείωση κοντά στα επίπεδα έναρξης έως τους 3 μήνες. Τα μέγιστα επίπεδα συγκέντρωσης αντι-CD19 CAR T κυττάρων παρατηρήθηκαν εντός των πρώτων 7 έως 15 ημερών μετά την έγχυση.

Στους ασθενείς με MCL, ο αριθμός των αντι-CD19 CAR T κυττάρων στο αίμα συσχετίστηκε με αντικειμενική ανταπόκριση (CR ή PR) (Πίνακας 8).

Πίνακας 8 Περίληψη της φαρμακοκινητικής του brexucabtagene autoleucl στη μελέτη ZUMA2

Αριθμός αντι-CD19 CAR T κυττάρων	Ανταποκρινόμενοι ασθενείς (CR ή PR) (N=63)	Μη ανταποκρινόμενοι ασθενείς (N=5)	Τιμή P
Μέγιστα επίπεδα (κύτταρα/μL) Διάμεση τιμή [ελάχ., μέγ.], n	97,52 [0,24, 2.589,47], 62	0,39 [0,16, 22,02], 5	0,0020
AUC₀₋₂₈ (κύτταρα/μL·ημέρα) Διάμεση τιμή [ελάχ., μέγ.], n	1.386,28 [3,83 έως 2,77 × 10 ⁴], 62	5,51 [1,81, 293,86], 5	0,0013

Η τιμή P υπολογίστηκε μέσω ελέγχου Wilcoxon

Οι διάμεσες μέγιστες τιμές αντι-CD19 CAR T-κυττάρων ήταν 74,08 κύτταρα/μL σε ασθενείς με MCL ηλικίας ≥65 ετών (n=39) και 112,45 κύτταρα/μL σε ασθενείς με MCL ηλικίας <65 ετών (n=28). Οι διάμεσες τιμές AUC αντι-CD19 CAR T-κυττάρων ήταν 876,48 κύτταρα/μL·ημέρα σε ασθενείς με MCL ηλικίας ≥65 ετών και 1.640,21 κύτταρα/μL·ημέρα σε ασθενείς με MCL ηλικίας <65 ετών.

Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία

Μετά από την έγχυση στοχευμένης δόσης 1 × 10⁶ αντι-CD19 CAR T κυττάρων/kg Tecartus στη μελέτη ZUMA-3 (Φάση 2), τα αντι-CD19 CAR T κύτταρα επέδειξαν μια αρχική ταχεία επέκταση και στη συνέχεια μείωση κοντά στα επίπεδα έναρξης έως τους 3 μήνες. Ο διάμεσος χρόνος έως τα μέγιστα επίπεδα συγκέντρωσης αντι-CD19 CAR T κυττάρων ήταν εντός των πρώτων 15 ημερών μετά την έγχυση του Tecartus.

Στον Πίνακα 9 παρέχεται μια σύνοψη της φαρμακοκινητικής του Tecartus με την πάροδο του χρόνου, βάσει κεντρικής αξιολόγησης κατά συνολική ανταπόκριση.

Πίνακας 9 Περίληψη της φαρμακοκινητικής του brexucabtagene autoleucl στη μελέτη Φάσης 2, ZUMA-3

Αριθμός αντι-CD19 CAR T κυττάρων	Ασθενείς με συνολική πλήρη ύφεση (CR/CRi) (N=39)	Ασθενείς με μη πλήρη ύφεση ^a (N=16)	Τιμή P
Μέγιστα επίπεδα (κύτταρα/μL) Διάμεση τιμή [ελάχ., μέγ.], n	38,35 [1,31, 1.533,4], 36 ^β	0,49 [0,00, 183,50], 14 ^β	0,0001 ^γ
AUC₀₋₂₈ (κύτταρα/μL·ημέρα) Διάμεση τιμή [ελάχ., μέγ.], n	424,03 [14,12 έως 19.390,42], 36 ^β	4,12 [0,00, 642,25], 14 ^β	0,0001 ^γ

- Τρία από τα 39 άτομα που πέτυχαν CR ή CRi και 2 από τα 16 άτομα χωρίς CR/CRi δεν είχαν δεδομένα αντι-CD19 CAR T-κυττάρων κατά την επίσκεψη μετά την έγχυση.
- Η μη πλήρης ύφεση περιλαμβάνει όλα τα άτομα με CR/CRi των οποίων η ανταπόκριση χαρακτηρίζεται ως ανταπόκριση ατελούς ύφεσης με μερική αιματολογική αποκατάσταση, ελεύθερο βλαστόν υποπλαστικό ή απλαστικό μυελό των οστών (N = 4), μερική ανταπόκριση (N = 0), χωρίς ανταπόκριση (N = 9) ή μη εκτιμήσιμη (N = 3).
- Η τιμή P υπολογίστηκε μέσω ελέγχου Wilcoxon

Οι διάμεσες μέγιστες τιμές αντι-CD19 CAR T κυττάρων ήταν 34,8 κύτταρα/μL στους ασθενείς με ALL ηλικίας ≥65 ετών (n=8) και 17,4 κύτταρα/μL στους ασθενείς με ALL ηλικίας <65 ετών (n=47). Οι διάμεσες τιμές AUC αντι-CD19 CAR T κυττάρων ήταν 425,0 κύτταρα/μL·ημέρα στους ασθενείς με ALL ηλικίας ≥65 ετών και 137,7 κύτταρα/μL·ημέρα στους ασθενείς με ALL ηλικίας <65 ετών.

Στους ασθενείς με MCL και ALL, το φύλο δεν είχε σημαντική επίπτωση στην AUC_{Ημέρα 0-28} και στην C_{max} του Tecartus.

Μελέτες του Tecartus σε ασθενείς με ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία δεν διεξήχθησαν.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το Tecartus περιέχει τροποποιημένα ανθρώπινα T κύτταρα, συνεπώς δεν υπάρχουν αντιπροσωπευτικές *in vitro* δοκιμασίες, *ex vivo* μοντέλα ή *in vivo* μοντέλα που να μπορούν να εξασφαλίσουν αξιόπιστες πληροφορίες σχετικά με τα τοξικολογικά χαρακτηριστικά του ανθρώπινου προϊόντος. Ως εκ τούτου, δεν έχουν πραγματοποιηθεί οι συμβατικές τοξικολογικές μελέτες που χρησιμοποιούνται για την ανάπτυξη φαρμακευτικών προϊόντων.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης ή γονοτοξικότητας.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση των επιδράσεων αυτής της θεραπείας στη γονιμότητα, την αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Cryostor CS10 (περιέχει DMSO)
Νάτριο χλωριούχο
Ανθρώπινη αλβουμίνη

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Το Tecartus είναι σταθερό για 1 χρόνο όταν φυλάσσεται στην κατάψυξη, εντός της αέριας φάσης υγρού αζώτου (≤ -150 °C).

Το Tecartus είναι σταθερό σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C έως 25 °C) για έως και 3 ώρες μετά την απόψυξη. Ωστόσο, η έγχυση του Tecartus πρέπει να ξεκινά εντός 30 λεπτών από την ολοκλήρωση της απόψυξης και ο συνολικός χρόνος έγχυσης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 30 λεπτά.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το Tecartus πρέπει να φυλάσσεται εντός της αέριας φάσης υγρού αζώτου (≤ -150 °C) και πρέπει να παραμένει στην κατάψυξη έως ότου ο ασθενής είναι έτοιμος να λάβει τη θεραπεία, ώστε να διασφαλίζεται η διαθεσιμότητα βιώσιμων ζωντανών αυτόλογων κυττάρων για χορήγηση στον ασθενή. Εφόσον αποψυχθεί το προϊόν, δεν πρέπει να επανακαταψυχθεί.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά από την απόψυξη του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη και ειδικός εξοπλισμός για τη χρήση, τη χορήγηση ή την εμφύτευση

Σάκος κρυσυντήρησης οξικού αιθυλενοβινυλίου με σφραγισμένο σωλήνα προσθήκης και δύο διαθέσιμες θύρες με ρύγχος (spike), που περιέχει κατά προσέγγιση 68 ml διασποράς κυττάρων.

Ένας σάκος κρυσυντήρησης είναι συσκευασμένος σε ξεχωριστή μεταλλική κασέτα μεταφοράς.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η ακτινοβολία μπορεί να οδηγήσει σε αδρανοποίηση του προϊόντος.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν το χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Το Tecartus πρέπει να μεταφέρεται εντός της εγκατάστασης σε κλειστούς, αδιάρρηκτους, στεγανούς περιέκτες.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει ανθρώπινα αιμοσφαίρια. Οι επαγγελματίες υγείας που χειρίζονται το Tecartus θα πρέπει να λαμβάνουν τις κατάλληλες προφυλάξεις (να φορούν γάντια και προστατευτικά οφθαλμών) για την αποφυγή της πιθανότητας μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων.

Προετοιμασία πριν από τη χορήγηση

- Επαληθεύστε ότι η ταυτότητα (ID) του ασθενούς αντιστοιχεί στους αναγνωριστικούς κωδικούς ασθενούς που αναγράφονται στη μεταλλική κασέτα Tecartus.
- Ο σάκος έγχυσης του Tecartus δεν πρέπει να αφαιρείται από τη μεταλλική κασέτα, εάν οι πληροφορίες που αναγράφονται στην ειδική για τον ασθενή επισήμανση δεν αντιστοιχούν στον ασθενή για τον οποίο προορίζεται το προϊόν.
- Μόλις επιβεβαιωθεί η ταυτότητα του ασθενούς, αφαιρέστε τον σάκο έγχυσης από τη μεταλλική κασέτα.
- Ελέγξτε ότι οι πληροφορίες ασθενούς στην επισήμανση της μεταλλικής κασέτας ταιριάζουν με αυτές στην επισήμανση του σάκου.
- Επιθεωρήστε τον σάκο έγχυσης για τυχόν παραβιάσεις της ακεραιότητας του περιέκτη πριν από την απόψυξη. Εάν ο σάκος έχει φθορές, ακολουθήστε τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση απόβλητων υλικών ανθρώπινης προέλευσης (ή επικοινωνήστε άμεσα με την Kite).

Απόψυξη

- Τοποθετήστε τον σάκο έγχυσης στο εσωτερικό ενός δεύτερου σάκου.
- Αποψύξτε το Tecartus στους 37 °C περίπου με τη χρήση είτε υδατόλουτρου είτε μεθόδου ξηρής απόψυξης έως ότου να μην υπάρχει ορατός πάγος στον σάκο έγχυσης. Αναμίξτε με ήπιες κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για τη διασπορά μαζών κυτταρικού υλικού. Εάν εξακολουθούν να υπάρχουν ορατές μάζες κυττάρων, συνεχίστε την ήπια ανάμιξη των περιεχομένων του σάκου. Οι μικρές μάζες κυτταρικού υλικού αναμένεται να διασπαρθούν με την ήπια χειροκίνητη ανάμιξη. Το Tecartus δεν πρέπει να εκπλένεται, να φυγοκεντρείται και/ή να επανεναιωθεί σε νέα μέσα πριν από την έγχυση. Η απόψυξη αναμένεται να διαρκέσει περίπου 3 έως 5 λεπτά.
- Μόλις αποψυχθεί, το Tecartus είναι σταθερό σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C – 25 °C) για έως και 3 ώρες. Ωστόσο, η έγχυση του Tecartus πρέπει να ξεκινά εντός 30 λεπτών από την ολοκλήρωση της απόψυξης.

Χορήγηση

- Για αυτόλογη εφάπαξ χρήση μόνο.
- Πρέπει να εξασφαλίζεται η διαθεσιμότητα τοσιλιζουμάμπης και εξοπλισμού έκτακτης ανάγκης πριν από την έγχυση και κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. Στην εξαιρετική περίπτωση όπου η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης η οποία είναι καταγεγραμμένη στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, κατάλληλα εναλλακτικά μέτρα για την αντιμετώπιση του CRS αντί της τοσιλιζουμάμπης πρέπει να είναι διαθέσιμα πριν από την έγχυση.
- Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται φίλτρο λευκαφαίρεσης.
- Συνιστάται κεντρική φλεβική πρόσβαση για τη χορήγηση του Tecartus.
- Επαληθεύστε την αναγνωριστική ταυτότητα του ασθενούς εκ νέου ότι αντιστοιχεί στους αναγνωριστικούς κωδικούς ασθενούς που αναγράφονται στον σάκο Tecartus.
- Εκπλύνετε τη σωλήνωση με 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (0,154 mmol νατρίου ανά ml) πριν από την έγχυση.

- Εγχύστε ολόκληρο το περιεχόμενο του σάκου Tecartus εντός 30 λεπτών, είτε υπό την επίδραση της βαρύτητας είτε με τη χρήση περισταλτικής αντλίας.
- Ανακινείτε ελαφρά τον σάκο κατά τη διάρκεια της έγχυσης για την αποφυγή σχηματισμού συγκολλημένων μαζών κυττάρων.
- Μετά από την έγχυση ολόκληρου του περιεχομένου του σάκου, εκπλύνετε τη σωλήνωση με 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (0,154 mmol νατρίου ανά mL) στον ίδιο ρυθμό έγχυσης, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι έχει χορηγηθεί ολόκληρη η ποσότητα της θεραπείας.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος

Το μη χρησιμοποιηθέν φαρμακευτικό προϊόν και όλο το υλικό που έχει έρθει σε επαφή με το Tecartus (στερεά και υγρά απόβλητα) θα πρέπει να αντιμετωπίζεται και να απορρίπτεται ως δυνητικά λοιμώδες απόβλητο σύμφωνα με τις κατά τόπους κατευθυντήριες οδηγίες χειρισμού απόβλητων υλικών ανθρώπινης προέλευσης.

Τυχαία έκθεση

Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης, πρέπει να ακολουθούνται οι τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες χειρισμού υλικού ανθρώπινης προέλευσης. Οι επιφάνειες εργασίας και τα υλικά που έχουν έρθει δυνητικά σε επαφή με το Tecartus πρέπει να απολυμαίνονται με κατάλληλο απολυμαντικό.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1492/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14 Δεκεμβρίου 2020
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Νοεμβρίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ)
ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ
ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

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

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των
παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I:
Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ
ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,

- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Κύρια στοιχεία:

Διαθεσιμότητα τοσιλιζουμάμπης και ειδίκευση της μονάδας

Ο ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσει ότι τα νοσοκομεία και τα συσχετιζόμενα με αυτά κέντρα που χορηγούν το Tecartus είναι πιστοποιημένα σύμφωνα με το συμφωνημένο πρόγραμμα ελεγχόμενης διανομής, μέσω των εξής:

- διασφάλιση επιτόπου, άμεσης πρόσβασης σε μία δόση τοσιλιζουμάμπης ανά ασθενή πριν από την έγχυση του Tecartus. Το κέντρο θεραπείας πρέπει να έχει πρόσβαση σε μια επιπλέον δόση τοσιλιζουμάμπης σε διάστημα 8 ωρών από κάθε προηγούμενη δόση. Στην εξαιρετική περίπτωση όπου η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης, η οποία είναι καταγεγραμμένη στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, να διασφαλίσουν τη την επιτόπου διαθεσιμότητα κατάλληλων εναλλακτικών μέτρων για την αντιμετώπιση του CRS, αντί της τοσιλιζουμάμπης.
- διασφάλιση ολοκλήρωσης του εκπαιδευτικού προγράμματος από τους επαγγελματίες υγείας (ΕΥ) που εμπλέκονται στη θεραπεία του ασθενούς.

Εκπαιδευτικό πρόγραμμα – Πριν από τη κυκλοφορία του Tecartus σε κάθε κράτος μέλος, ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει με την εθνική αρμόδια αρχή σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού.

Εκπαιδευτικό πρόγραμμα για τους ΕΥ

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος στην αγορά του οποίου κυκλοφορεί το Tecartus, σε όλους τους ΕΥ που αναμένεται να συνταγογραφήσουν, να διαθέσουν και να χορηγήσουν το Tecartus θα παρασχεθεί καθοδηγητικό έγγραφο, προκειμένου:

- να παράσχει πληροφορίες σχετικά με τη μελέτη μακροπρόθεσμης παρακολούθησης της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας, καθώς και της σημασίας της συμβολής στην εν λόγω μελέτη
- να διευκολυνθεί η αναγνώριση του CRS και των σοβαρών νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών
- να διευκολυνθεί η διαχείριση του CRS και των σοβαρών νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών
- να διασφαλιστεί η επαρκής παρακολούθηση του CRS και των σοβαρών νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών
- να διευκολυνθεί η παροχή όλων των συναφών πληροφοριών στους ασθενείς
- να διασφαλιστεί ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται επαρκώς και κατάλληλα
- να διασφαλιστεί ότι παρέχονται λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με τη διαδικασία απόψυξης πριν από τη θεραπεία ενός ασθενούς, να διασφαλίζεται ότι στη μονάδα είναι διαθέσιμη τουλάχιστον 1 δόση τοσιλιζουμάμπης για κάθε ασθενή. Το ειδικευμένο κέντρο θεραπείας πρέπει να έχει πρόσβαση σε επιπλέον δόσεις τοσιλιζουμάμπης σε διάστημα 8 ωρών. Στην εξαιρετική περίπτωση όπου η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης, η οποία είναι καταγεγραμμένη στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, βεβαιωθείτε ότι είναι διαθέσιμα στο κέντρο, κατάλληλα εναλλακτικά μέτρα για την αντιμετώπιση του CRS, αντί της τοσιλιζουμάμπης.

Εκπαιδευτικό πρόγραμμα για τους ασθενείς

Για να πληροφορήσει και να εξηγήσει στους ασθενείς:

- τους κινδύνους του CRS και των σοβαρών νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών που συσχετίζονται με το Tecartus
- την ανάγκη άμεσης αναφοράς των συμπτωμάτων στον θεράποντα ιατρό τους
- τη ανάγκη να παραμείνουν κοντά στην τοποθεσία στην οποία έλαβαν το Tecartus για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά από την έγχυση του Tecartus
- την ανάγκη να έχουν πάντοτε μαζί τους την κάρτα προειδοποίησης ασθενούς

• Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Προκειμένου να χαρακτηριστεί περαιτέρω η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Tecartus σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό (r/r) λέμφωμα από κύτταρα μανδύα (MCL) και ενήλικες ασθενείς με r/r οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL), ο ΚΑΚ θα διεξαγάγει και θα υποβάλει μια προοπτική μελέτη βασισόμενη σε δεδομένα από ένα μητρώο, σε συμμόρφωση με ένα συμπεφωνημένο πρωτόκολλο.	MCL: 30 Ιουνίου 2042 ALL: 31 Δεκεμβρίου 2042

E. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α (4) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Προκειμένου να επιβεβαιώσει τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Tecartus σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό MCL, καθώς και τη σχέση οφέλους/κινδύνου σε γυναίκες, ηλικιωμένους και βαριά νοσούντες ασθενείς, ο ΚΑΚ θα υποβάλει τα αποτελέσματα μιας προοπτικής μελέτης για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας με βάση δεδομένα από το ίδιο μητρώο που χρησιμοποιήθηκε για τον χαρακτηρισμό της μακροπρόθεσμης αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, σε συμμόρφωση με ένα συμπεφωνημένο πρωτόκολλο.	30 Σεπτεμβρίου 2025
Προκειμένου να επιβεβαιώσει τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Tecartus σε ενήλικες ασθενείς με r/r ALL, ο ΚΑΚ θα υποβάλει τα αποτελέσματα παρακολούθησης της κλινικής μελέτης ZUMA-3 (Μέρος 1 και Μέρος 2).	31 Οκτωβρίου 2024
Προκειμένου να επιβεβαιώσει τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Tecartus σε ενήλικες ασθενείς με r/r ALL, ο ΚΑΚ θα διεξαγάγει και θα υποβάλει τα αποτελέσματα μιας προοπτικής μελέτης παρατήρησης βάσει δεδομένων από ένα μητρώο, σε συμμόρφωση με ένα συμπεφωνημένο πρωτόκολλο.	31 Δεκεμβρίου 2027

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΜΕΤΑΛΛΙΚΗ ΚΑΣΕΤΑ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tecartus 0,4 – 2×10^8 κύτταρα διασπορά προς έγχυση.
brexucabtagene autoleucel (CAR+ βιώσιμα T κύτταρα)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Αυτόλογα ανθρώπινα T κύτταρα διαμολυσμένα με ρετροϊικό φορέα, ο οποίος κωδικοποιεί έναν αντι-CD19 χμαιορικό αντιγονικό υποδοχέα (CAR)
Αυτό το φάρμακο περιέχει κύτταρα ανθρώπινης προέλευσης.

Περιέχει: 0,4 έως 2×10^8 CAR+ βιώσιμα T κύτταρα.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Cryostor CS10 (περιέχει DMSO), ανθρώπινη λευκωματίνη, χλωριούχο νάτριο.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διασπορά προς έγχυση

Ένας στείρος σάκος για έγχυση.

Περιεχόμενα: περίπου 68 ml διασπορά κυττάρων.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μην ακτινοβολείτε.

Αναμειγνύετε με ήπιες κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου κατά τη διάρκεια της απόψυξης.

ΜΗΝ χρησιμοποιείτε φίλτρο λευκαφαίρεσης.

ΣΤΑΜΑΤΗΣΤΕ και επαληθεύστε την ταυτότητα του ασθενούς πριν από την έγχυση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Για ενδοφλέβια χρήση μόνο.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Για αυτόλογη χρήση μόνο.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην κατάψυξη, σε ατμόσφαιρα υγρού αζώτου $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$.
Μην επανακαταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Αυτό το φάρμακο περιέχει ανθρώπινα κύτταρα αίματος.
Το μη χρησιμοποιηθέν φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό απόβλητων υλικών ανθρώπινης προέλευσης.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1492/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Παρτίδα:
Αναγνωριστικός κωδικός Kite ασθενούς:
Επιπρόσθετος αναγνωριστικός κωδικός ασθενούς:
Όνομα ασθενούς:
Ημερομηνία γέννησης ασθενούς:
SEC:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΣΑΚΟΣ ΕΓΧΥΣΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Tecartus 0,4 – 2×10^8 κύτταρα διασπορά προς έγχυση.
brexucabtagene autoleucel (CAR+ βιώσιμα T κύτταρα)
Για ενδοφλέβια χρήση μόνο.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Παρτίδα:
Αναγνωριστικός κωδικός Kite ασθενούς:
Επιπρόσθετος αναγνωριστικός κωδικός ασθενούς:
Όνομα ασθενούς:
Ημερομηνία γέννησης ασθενούς:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

Περιεχόμενα: περίπου 68 ml διασποράς κυττάρων.

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Για αυτόλογη χρήση μόνο.
Επαληθεύστε την ταυτότητα του ασθενούς.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Tecartus 0,4 – 2 × 10⁸ κύτταρα διασπορά προς έγχυση brexucabtagene autoleucel (CAR+ βιώσιμα T κύτταρα)

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει μία Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς. Διαβάστε την προσεκτικά και ακολουθήστε τις οδηγίες που αναφέρονται σε αυτήν.
- Επιδεικνύετε πάντοτε την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς στον γιατρό ή τον νοσοκόμο όταν τους βλέπετε ή εάν πάτε στο νοσοκομείο.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Tecartus και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Tecartus
3. Πώς χορηγείται το Tecartus
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Tecartus
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Tecartus και ποια είναι η χρήση του

Το Tecartus είναι ένα φάρμακο γονιδιακής θεραπείας που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του λεμφώματος από κύτταρα μανδύα στους ενήλικες και της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας Β κυττάρων. Χρησιμοποιείται όταν τα υπόλοιπα φάρμακα έχουν πάψει να είναι αποτελεσματικά σε εσάς (υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική νόσος). Αυτό το φάρμακο παρασκευάζεται ειδικά για εσάς από τα δικά σας λευκά αιμοσφαίρια, τα οποία έχουν τροποποιηθεί, και είναι γνωστό ως brexucabtagene autoleucel.

Το λέμφωμα από κύτταρα μανδύα και η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία Β κυττάρων είναι καρκίνοι ενός μέρους του ανοσοποιητικού συστήματος (η άμυνα του οργανισμού). Πλήττουν έναν τύπο λευκοκυττάρων που ονομάζονται Β-λεμφοκύτταρα. Τόσο στο λέμφωμα από κύτταρα μανδύα, όσο και στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία Β κυττάρων, τα Β-λεμφοκύτταρα αναπτύσσονται με μη ελεγχόμενο τρόπο και συσσωρεύονται στον λεμφικό ιστό, στον μυελό των οστών ή στο αίμα.

Πώς δρα το Tecartus

Τα λευκά αιμοσφαίρια λαμβάνονται από το αίμα σας και τροποποιούνται γενετικά ώστε να μπορούν να στοχεύουν τα καρκινικά κύτταρα στον οργανισμό σας. Όταν το Tecartus εγχέεται στο αίμα σας, τα τροποποιημένα λευκά αιμοσφαίρια καταστρέφουν τα καρκινικά κύτταρα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Tecartus

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Tecartus

- σε περίπτωση αλλεργίας σε οποιοδήποτε από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικοί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας.
- εάν δεν μπορείτε να λάβετε το φάρμακο για να μειώσετε τον αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα σας (*χημειοθεραπεία καταστροφής των λεμφοκυττάρων*) (βλ. επίσης παράγραφο 3, Πώς χορηγείται το Tecartus).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Το Tecartus παρασκευάζεται από τα δικά σας λευκά αιμοσφαίρια και πρέπει να χορηγείται μόνο σε εσάς (*αυτόλογη χρήση*).

Εξετάσεις και έλεγχοι

Πριν σας χορηγηθεί το Tecartus, ο γιατρός σας θα:

- Ελέγξει τους πνεύμονες, την καρδιά, τα νεφρά και την αρτηριακή πίεσή σας.
- Αναζητήσει σημεία λοίμωξης ή φλεγμονής και θα αποφασίσει εάν πρέπει να υποβληθείτε σε θεραπεία πριν σας χορηγηθεί το Tecartus.
- Ελέγξει εάν ο καρκίνος σας επιδεινώνεται.
- Αναζητήσει σημεία της νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή, η οποία ενδέχεται να παρουσιαστεί μετά από μεταμόσχευση. Αυτό συμβαίνει, όταν μεταμοσχευμένα κύτταρα επιτίθενται στον οργανισμό σας, προκαλώντας συμπτώματα όπως εξάνθημα, ναυτία, έμετος, διάρροια και αίμα στα κόπρανα.
- Ελέγξει το αίμα σας για ουρικό οξύ και το πόσα καρκινικά κύτταρα υπάρχουν στο αίμα σας. Αυτό θα δείξει, εάν είναι πιθανό να αναπτύξετε μια πάθηση που καλείται *σύνδρομο λύσης του όγκου*. Ενδέχεται να σας χορηγηθούν φάρμακα που συμβάλλουν στην πρόληψη της πάθησης.
- Ελέγξει για ηπατίτιδα Β, ηπατίτιδα C ή HIV λοίμωξη.
- Ελέγξει αν υποβλήθηκατε σε εμβολιασμό εντός των προηγούμενων 6 εβδομάδων ή σχεδιάζετε να υποβληθείτε εντός των επόμενων λίγων μηνών.
- Ελέγξει αν έχετε λάβει στο παρελθόν θεραπεία που προσκολλάται στην πρωτεΐνη που ονομάζεται CD19.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, ενδέχεται να μην είναι δυνατή η χορήγηση της προγραμματισμένης θεραπείας με το Tecartus. Εάν η έγχυση του Tecartus καθυστερήσει για περισσότερες από 2 εβδομάδες αφού λάβετε χημειοθεραπεία καταστροφής των λεμφοκυττάρων, μπορεί να χρειαστεί να υποβληθείτε σε περαιτέρω χημειοθεραπεία (βλ. επίσης παράγραφο 3, Πώς χορηγείται το Tecartus).

Αφού σας χορηγηθεί το Tecartus

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας ή λάβετε επείγοντως έκτακτη βοήθεια εάν εμφανίσετε οτιδήποτε από τα παρακάτω:

- Ρίγη, υπερβολική κόπωση, αδυναμία, ζάλη, κεφαλαλγία, βήχας, λαχάνιασμα, ταχύς ή ακανόνιστος καρδιακός παλμός, σοβαρή ναυτία, έμετος ή διάρροια, που μπορεί να είναι συμπτώματα μιας παθολογικής κατάστασης που είναι γνωστή ως *σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών*. Μετράτε τη θερμοκρασία σας δύο φορές την ημέρα για 3-4 εβδομάδες μετά από τη θεραπεία με το Tecartus. Εάν η θερμοκρασία σας είναι υψηλή, επισκεφτείτε τον γιατρό σας αμέσως.
- Επιληπτικές κρίσεις, τρέμουλο ή δυσκολία στην ομιλία ή δυσκολίες στην άρθρωση του λόγου, απώλεια της συνείδησης ή μειωμένο επίπεδο συνείδησης, σύγχυση και αποπροσανατολισμός, απώλεια της ισορροπίας ή του συντονισμού.
- Πυρετός (π.χ. θερμοκρασία άνω των 38°C), ο οποίος μπορεί να είναι σύμπτωμα λοίμωξης.
- Υπερβολική κόπωση, αδυναμία και λαχάνιασμα, που μπορεί να είναι συμπτώματα έλλειψης ερυθρών αιμοσφαιρίων.

- Αιμορραγία ή εύκολος μωλωπισμός, που μπορεί να είναι συμπτώματα χαμηλών επιπέδων ενός είδους κυττάρων του αίματος που ονομάζονται αιμοπετάλια.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή εάν έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Ο γιατρός σας θα σας υποβάλλει τακτικά σε εξετάσεις αίματος, καθώς ο αριθμός αιμοσφαιρίων και άλλων συστατικών του αίματος ενδέχεται να μειωθεί.

Θα σας ζητηθεί να εγγραφείτε σε ένα μητρώο για τουλάχιστον 15 έτη προκειμένου να γίνουν καλύτερα κατανοητές οι μακροχρόνιες επιδράσεις του Tecartus.

Μην δώσετε αίμα, όργανα, ιστούς ή κύτταρα για μεταμοσχεύσεις.

Παιδιά, έφηβοι και νεαροί ενήλικες

Το Tecartus δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών ή νεαρούς ενήλικες ηλικίας κάτω των 26 ετών.

Άλλα φάρμακα και Tecartus

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Πριν σας χορηγηθεί το Tecartus ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε οποιαδήποτε φάρμακα που αποδυναμώνουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα, όπως κορτικοστεροειδή, εφόσον αυτά τα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τη δράση του Tecartus.

Ειδικότερα, δεν πρέπει να σας χορηγηθούν ορισμένα εμβόλια που ονομάζονται ζώντα εμβόλια:

- Στις 6 εβδομάδες πριν σας χορηγηθεί ο σύντομος κύκλος χημειοθεραπείας καταστροφής των λεμφοκυττάρων, ώστε ο οργανισμός σας να προετοιμαστεί για τα κύτταρα Tecartus.
- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tecartus.
- Μετά από τη θεραπεία, για όσο διάστημα το ανοσοποιητικό σύστημα αναρρώνει.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας, εάν χρειάζεται να κάνετε οποιοδήποτε εμβόλιο.

Κόηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο. Ο λόγος είναι ότι οι δράσεις του Tecartus σε έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες δεν είναι γνωστές και ενδέχεται να βλάψει το αγέννητο μωρό σας ή το θηλάζον παιδί σας.

- Εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος μετά από θεραπεία με το Tecartus, ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως.
- Θα σας δοθεί ένα τεστ εγκυμοσύνης πριν την έναρξη της θεραπείας. Το Tecartus μπορεί να χορηγηθεί μόνο εάν τα αποτελέσματα δείξουν ότι δεν είστε έγκυος.

Εάν σας έχει χορηγηθεί το Tecartus, συζητήστε το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης με τον γιατρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Tecartus μπορεί να προκαλέσει προβλήματα όπως τροποποιημένο ή μειωμένο επίπεδο συνείδησης, σύγχυση και επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί) κατά τις 8 εβδομάδες μετά τη χορήγησή του.

Μην οδηγείτε, μην χειρίζεστε μηχανήματα και μην λαμβάνετε μέρος σε δραστηριότητες που απαιτούν να είστε σε εγρήγορση για τουλάχιστον 8 εβδομάδες μετά από τη θεραπεία με το Tecartus ή μέχρι ο γιατρός σας να σας πει ότι έχετε αναρρώσει πλήρως.

Το Tecartus περιέχει νάτριο, διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO) και γενταμικίνη

Το φάρμακο αυτό περιέχει 300 mg νατρίου (το βασικό συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατιού) σε κάθε σάκο έγχυσης. Η ποσότητα αυτή ισοδυναμεί με το 15% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας διατροφικής πρόσληψης νατρίου που ισχύει για τους ενήλικες. Περιέχει επίσης DMSO και γενταμικίνη, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν σοβαρής μορφής αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

3. Πώς χορηγείται το Tecartus

Το Tecartus θα σας χορηγείται πάντοτε από έναν επαγγελματία υγείας.

- Εφόσον το Tecartus παρασκευάζεται από τα δικά σας λευκά αιμοσφαίρια, θα συλλεχθούν κύτταρα από εσάς για την προετοιμασία του φαρμάκου σας. Ο γιατρός σας θα πάρει λίγο από το αίμα σας χρησιμοποιώντας έναν καθετήρα τοποθετημένο στη φλέβα σας (μια διαδικασία που ονομάζεται *λευκαφαίρεση*). Μερικά από τα λευκά σας αιμοσφαίρια διαχωρίζονται από το αίμα σας και το υπόλοιπο του αίματός σας επιστρέφεται στη φλέβα σας. Αυτό μπορεί να απαιτήσει 3 έως 6 ώρες και ενδέχεται να χρειαστεί να επαναληφθεί.
- Τα λευκά σας αιμοσφαίρια αποστέλλονται σε ένα κέντρο παρασκευής, το οποίο θα παρασκευάσει το Tecartus για εσάς. Συνήθως απαιτούνται 2 έως 3 εβδομάδες για την παρασκευή του Tecartus, αλλά ο χρόνος ενδέχεται να κυμαίνεται.

Φάρμακα που χορηγούνται πριν από τη θεραπεία με Tecartus

Λίγες ημέρες πριν λάβετε το Tecartus, θα σας χορηγηθεί χημειοθεραπεία καταστροφής των λεμφοκυττάρων, η οποία θα επιτρέψει στα τροποποιημένα λευκά αιμοσφαίρια που υπάρχουν στο Tecartus να πολλαπλασιαστούν στον οργανισμό σας όταν σας χορηγηθεί το φάρμακο.

Κατά τα 30 έως 60 λεπτά πριν σας χορηγηθεί το Tecartus ενδέχεται να σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα. Αυτό συμβάλλει στην πρόληψη αντιδράσεων στην έγχυση και πυρετού. Αυτά τα άλλα φάρμακα ενδέχεται να περιλαμβάνουν:

- Παρακεταμόλη.
- Ένα αντιισταμινικό όπως η διφαινυδραμίνη.

Πώς σας χορηγείται το Tecartus

Το Tecartus θα σας χορηγείται πάντοτε από έναν γιατρό σε ειδικευμένο κέντρο θεραπείας.

- Το Tecartus χορηγείται ως εφάπαξ δόση.
- Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα σας χορηγήσουν μία έγχυση του Tecartus μέσω ενός καθετήρα τοποθετημένου στη φλέβα σας (*ενδοφλέβια έγχυση*), για διάστημα διάρκειας περίπου 30 λεπτών.
- Το Tecartus είναι η γενετικά τροποποιημένη έκδοση των λευκών αιμοσφαιρίων σας. Επομένως, ο επαγγελματίας υγείας που χειρίζεται τη θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνει τις κατάλληλες προφυλάξεις (να φορά γάντια και γυαλιά) για την αποφυγή της πιθανότητας μετάδοσης λοιμωδών νόσων και θα ακολουθεί τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό απόβλητων υλικών ανθρώπινης προέλευσης για τον καθαρισμό και την απόρριψη τυχόν υλικού με το οποίο έχει έρθει σε επαφή το προϊόν.

Μετά τη χορήγηση του Tecartus

- Πρέπει να παραμείνετε κοντά στο νοσοκομείο όπου σας παρασχέθηκε θεραπεία για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά τη θεραπεία με το Tecartus. Ο γιατρός σας θα σας συστήσει να επιστρέψετε στο νοσοκομείο καθημερινά για τουλάχιστον 10 ημέρες ή να νοσηλευτείτε στο νοσοκομείο για τις πρώτες 10 ημέρες μετά τη θεραπεία με το Tecartus. Αυτό γίνεται, ώστε ο

γιατρός να μπορεί να ελέγχει εάν η θεραπεία σας λειτουργεί και να σας βοηθήσει, εάν παρουσιάσετε ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εάν χάσετε κάποιο ραντεβού, καλέστε τον γιατρό σας ή το κέντρο θεραπείας σας το συντομότερο δυνατό για να προγραμματίσετε ένα νέο ραντεβού.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Μην επιχειρήσετε να θεραπεύσετε μόνοι σας τις ανεπιθύμητες ενέργειές σας.

Το Tecartus μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να είναι σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή. **Λάβετε άμεσα ιατρική βοήθεια** εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από την έγχυση του Tecartus.

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- Πυρετός, ρίγη, μειωμένη αρτηριακή πίεση που μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα όπως ζάλη, ίλιγγο, συλλογή υγρού στους πνεύμονες, τα οποία μπορεί να είναι σοβαρά και θανατηφόρα (όλα αποτελούν συμπτώματα μιας παθολογικής κατάστασης που ονομάζεται *σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών*).
- Απώλεια συνείδησης ή μειωμένο επίπεδο συνείδησης, σύγχυση ή απώλεια μνήμης λόγω διαταραχών της εγκεφαλικής λειτουργίας, δυσκολία στην ομιλία ή δυσκολίες στην άρθρωση, ακούσιο τρέμουλο (*τρόμος*), σπασμοί (*επιληπτικές κρίσεις*), αιφνίδια σύγχυση με διέγερση, αποπροσανατολισμός, παραισθήσεις ή ευερεθιστότητα (*παραλήρημα*).
- Πυρετός, ρίγη, που μπορεί να είναι σημεία λοίμωξης.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω. Εάν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες γίνουν βαριάς ή σοβαρής μορφής, ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως.

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- Μη φυσιολογικά χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, ο οποίος μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης.
- Χαμηλός αριθμός των κυττάρων που βοηθούν στην πήξη του αίματος (*θρομβοπενία*): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν υπερβολική ή παρατεταμένη αιμορραγία ή μωλωπισμό.
- Υψηλή αρτηριακή πίεση.
- Μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων (κύτταρα που μεταφέρουν οξυγόνο): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν υπερβολική κόπωση και απώλεια ενεργητικότητας.
- Υπερβολική κόπωση.
- Γρήγορος ή αργός καρδιακός παλμός.
- Μείωση της κυκλοφορίας του οξυγόνου στους ιστούς του οργανισμού: τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν μεταβολές στο χρώμα του δέρματος, σύγχυση, λαχάνιασμα.
- Λαχάνιασμα, βήχας.
- Υπερβολική αιμορραγία.
- Ναυτία, δυσκοιλιότητα, διάρροια, κοιλιακό άλγος, έμετος.
- Μυαλγία, αρθραλγία, οστικός πόνος, πόνος στα άκρα του σώματος.
- Έλλειψη ενέργειας ή σθένους, μυϊκή αδυναμία, δυσκολία στην κίνηση, μυϊκοί σπασμοί.
- Κεφαλαλγία.
- Νεφρικά προβλήματα που προκαλούν κατακράτηση υγρών από τον οργανισμό σας, συσσώρευση υγρών στον ιστό (*οίδημα*), το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση βάρους και δυσκολία στην αναπνοή.
- Υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος και σακχάρου (*γλυκόζη*) στις αιματολογικές εξετάσεις.

- Χαμηλά επίπεδα νατρίου, μαγνησίου, φωσφόρου, καλίου ή ασβεστίου στις αιματολογικές εξετάσεις.
- Μειωμένη όρεξη, πόνος στο στόμα.
- Δυσκολία στον ύπνο, άγχος.
- Οίδημα των άκρων, συλλογή υγρού γύρω από τους πνεύμονες (*πλευριτική συλλογή*).
- Δερματικό εξάνθημα ή δερματικά προβλήματα.
- Χαμηλά επίπεδα ανοσοσφαιρινών στις αιματολογικές εξετάσεις, τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε λοιμώξεις.
- Αύξηση στα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στις αιματολογικές εξετάσεις.
- Νευρικός πόνος.

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- Χαμηλά επίπεδα λευκοματίνης στις αιματολογικές εξετάσεις.
- Υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης στις αιματολογικές εξετάσεις.
- Ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (*αρρυθμία*).
- Απώλεια ελέγχου των κινήσεων του σώματος.
- Ξηροστομία, αφυδάτωση, δυσκολία στην κατάποση.
- Μειωμένη παραγωγή ούρων (λόγω των νεφρικών προβλημάτων που αναφέρονται παραπάνω).
- Δύσπνοια (*αναπνευστική ανεπάρκεια*).
- Δυσκολία στην αναπνοή, η οποία δεν σας επιτρέπει να εκφέρετε πλήρεις προτάσεις, βήχας λόγω υγρού στους πνεύμονες.
- Αύξηση της πίεσης στο εσωτερικό του κρανίου.
- Θρόμβοι αίματος: τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο στο στήθος ή στο πάνω μέρος της πλάτης, δυσκολία στην αναπνοή, αιμόπτυση ή πόνος από κράμπες, οίδημα του ενός ποδιού, αίσθημα θερμότητας και σκούρο χρώμα στο δέρμα γύρω από την επίπονη περιοχή.
- Αλλοίωση της ικανότητας του αίματος να σχηματίζει θρόμβους (*διαταραχές της πήξης*): τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν υπερβολική ή παρατεταμένη αιμορραγία ή μωλωπισμό.
- Μεταβολές στην όραση που σας δυσκολεύουν να βλέπετε πράγματα (*διαταραχή της όρασης*).
- Υπερευαίσθησία: συμπτώματα όπως εξάνθημα, κνίδωση, φαγούρα, οίδημα και αναφυλαξία.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Tecartus

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε ιατρούς.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση του περιέκτη και στον σάκο έγχυσης μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ.

Φυλάσσετε στην κατάψυξη, σε ατμόσφαιρα υγρού αζώτου $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ μέχρι την απόψυξη πριν από τη χρήση.

Μην επανακαταψύχετε.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tecartus

Η δραστική ουσία είναι το brexucabtagene autoleucel ($0,4 - 2 \times 10^8$ κύτταρα, διασπορά προς έγχυση). Κάθε ειδικός για τον ασθενή σάκος μονής έγχυσης περιέχει διασπορά αντι-CD19 CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων σε περίπου 68 ml για μια στοχευμένη δόση 2×10^6 αντι-CD19 CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων/kg για τους ασθενείς με λέμφωμα από κύτταρα μανδύα και στοχευμένη δόση 1×10^6 αντι-CD19 CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων/kg για ασθενείς με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία B κυττάρων.

Τα άλλα συστατικά (έκδοχα) είναι: Cryostor CS10 (περιέχει DMSO), χλωριούχο νάτριο, ανθρώπινη λευκωματίνη. Βλ. παράγραφο 2 «Το Tecartus περιέχει νάτριο, διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO) και υπολειπόμενη γενταμυκίνη».

Το φάρμακο αυτό περιέχει γενετικά τροποποιημένα ανθρώπινα κύτταρα αίματος.

Εμφάνιση του Tecartus και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Tecartus είναι διαυγής έως αδιαφανής, λευκή έως ερυθρή διασπορά για έγχυση, η οποία παρέχεται σε σάκο έγχυσης, συσκευασμένο σε ξεχωριστή μεταλλική κασέτα. Ένας σάκος μονής έγχυσης περιέχει περίπου 68 ml διασποράς κυττάρων.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 8998900

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

<----->

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Είναι σημαντικό να διαβάσετε ολόκληρο το περιεχόμενο αυτής της διαδικασίας πριν από τη χορήγηση του Tecartus.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Το Tecartus πρέπει να μεταφέρεται εντός της εγκατάστασης σε κλειστούς, αδιάρρηκτους, στεγανούς περιέκτες.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει ανθρώπινα κύτταρα αίματος. Οι επαγγελματίες υγείας που χειρίζονται το Tecartus πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλες προφυλάξεις (φορώντας γάντια και προστατευτικά οφθαλμών) προκειμένου να αποφύγουν πιθανή μετάδοση λοιμωδών νόσων.

Οι επιφάνειες εργασίας και τα υλικά που έχουν έρθει δυνητικά σε επαφή με το Tecartus πρέπει να απολυμαίνονται σύμφωνα με τις κατά τόπους κατευθυντήριες οδηγίες χειρισμού απόβλητων υλικών ανθρώπινης προέλευσης.

Προετοιμασία πριν από την έγχυση

- Επαληθεύστε ότι η ταυτότητα (ID) του ασθενούς αντιστοιχεί στους αναγνωριστικούς κωδικούς ασθενούς που αναγράφονται στη μεταλλική κασέτα Tecartus.
- Ο σάκος έγχυσης του Tecartus δεν πρέπει να αφαιρείται από τη μεταλλική κασέτα, εάν οι πληροφορίες που αναγράφονται στην ειδική για τον ασθενή επισήμανση δεν αντιστοιχούν στον ασθενή για τον οποίο προορίζεται το προϊόν.
- Μόλις επιβεβαιωθεί η ταυτότητα του ασθενούς, αφαιρέστε τον σάκο έγχυσης από τη μεταλλική κασέτα.
- Ελέγξτε ότι οι πληροφορίες ασθενούς στην επισήμανση της μεταλλικής κασέτας ταιριάζουν με αυτές στην επισήμανση του σάκου.
- Επιθεωρήστε τον σάκο έγχυσης για τυχόν παραβιάσεις της ακεραιότητας του περιέκτη πριν από την απόψυξη. Εάν ο σάκος έχει φθορές, ακολουθήστε τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση απόβλητων υλικού ανθρώπινης προέλευσης (ή επικοινωνήστε άμεσα με την Kite).

Απόψυξη

- Τοποθετήστε τον σάκο έγχυσης στο εσωτερικό ενός δεύτερου σάκου.
- Αποψύξτε το Tecartus στους 37 °C περίπου με τη χρήση είτε υδατόλουτρου είτε μεθόδου ξηρής απόψυξης έως ότου να μην υπάρχει ορατός πάγος στον σάκο έγχυσης. Αναμίξτε με ήπιες κινήσεις τα περιεχόμενα του σάκου για τη διασπορά μαζών κυτταρικού υλικού. Εάν εξακολουθούν να υπάρχουν ορατές μάζες κυττάρων, συνεχίστε την ήπια ανάμιξη των περιεχομένων του σάκου. Οι μικρές μάζες κυτταρικού υλικού αναμένεται να διασπαρθούν με την ήπια χειροκίνητη ανάμιξη. Το Tecartus δεν πρέπει να εκπλένεται, να φυγοκεντρείται και/ή να επανεναιωθεί σε νέα μέσα πριν από την έγχυση. Η απόψυξη αναμένεται να διαρκέσει περίπου 3 έως 5 λεπτά.

- Μόλις αποψυχθεί, το Tecartus είναι σταθερό σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C – 25 °C) για έως και 3 ώρες. Ωστόσο, η έγχυση πρέπει να ξεκινά εντός 30 λεπτών από την ολοκλήρωση της απόψυξης.

MHN χρησιμοποιείτε φίλτρο λευκαφαίρεσης.

Χορήγηση

- Το φάρμακο πρέπει να χορηγείται σε ειδικευμένο κέντρο θεραπείας από ιατρό(ούς) με εμπειρία στη θεραπεία αιματολογικών κακοηθειών και καταρτισμένο(ους) στη χορήγηση και τη διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με το Tecartus.
- Διασφαλίστε ότι υπάρχει διαθέσιμη τουλάχιστον 1 δόση τοσιλιζουμάμπης ανά ασθενή και εξοπλισμός έκτακτης ανάγκης πριν από την έγχυση και κατά τη διάρκεια της περιόδου ανάρρωσης. Τα νοσοκομεία και τα συσχετιζόμενα κέντρα θα πρέπει να έχουν πρόσβαση σε μια επιπλέον δόση τοσιλιζουμάμπης σε διάστημα 8 ωρών από κάθε προηγούμενη δόση. Στην εξαιρετική περίπτωση όπου η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης, η οποία είναι καταγεγραμμένη στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, διασφαλίστε ότι είναι διαθέσιμα επιτόπου κατάλληλα εναλλακτικά μέτρα για την αντιμετώπιση του CRS, αντί της τοσιλιζουμάμπης.
- Η ταυτότητα του ασθενούς πρέπει να αντιστοιχεί στα αναγνωριστικά του ασθενούς στον σάκο της έγχυσης.
- Το Tecartus προορίζεται μόνο για αυτόλογη χρήση.
- Το Tecartus πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση είτε με τη χρήση ενδοφλέβιας γραμμής ελεύθερης λάτεξ, χωρίς φίλτρο λευκαφαίρεσης εντός 30 λεπτών είτε υπό την επίδραση της βαρύτητας είτε με τη χρήση περισταλτικής αντλίας.
- Ανακινείτε ελαφρά τον σάκο κατά τη διάρκεια της έγχυσης για την αποφυγή σχηματισμού συγκολλημένων μαζών κυττάρων. Πρέπει να χορηγηθεί με έγχυση το σύνολο του περιεχομένου του σάκου έγχυσης.
- Πριν από την έγχυση, πρέπει να χρησιμοποιηθεί ενέσιμο διάλυμα στείρου χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) (0,154 mmol νατρίου ανά ml) για την πλήρωση της γραμμής καθώς και για την έκπλυσή της στη συνέχεια. Όταν εγχυθεί ο συνολικός όγκος του Tecartus, ο σάκος της έγχυσης πρέπει να εκπλυθεί με 10 έως 30 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) με πλήρωση επιστροφής για να διασφαλιστεί η έγχυση του μεγαλύτερου δυνατού αριθμού κυττάρων στον ασθενή.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος

Τυχόν μη χρησιμοποιηθέν φαρμακευτικό προϊόν και τυχόν απόβλητο υλικό που έχει έρθει σε επαφή με το Tecartus (στερεά και υγρά απόβλητα) πρέπει να αντιμετωπίζεται και να απορρίπτεται ως δυνητικά μολυσματικά απόβλητα σύμφωνα με τις κατά τόπους κατευθυντήριες οδηγίες χειρισμού απόβλητων υλικών ανθρώπινης προέλευσης.

Τυχαία έκθεση

Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης, πρέπει να ακολουθούνται οι τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες χειρισμού υλικού ανθρώπινης προέλευσης, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν πλύση του μολυσμένου δέρματος, αφαίρεση των μολυσμένων ρούχων. Οι επιφάνειες εργασίας και τα υλικά που έχουν έρθει δυνητικά σε επαφή με το Tecartus πρέπει να απολυμαίνονται με κατάλληλο απολυμαντικό.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

**ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΑΙΤΗΜΑ ΓΙΑ ΕΝΟΣ ΕΤΟΥΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΕΜΠΟΡΙΑΣ
ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

Πορίσματα που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για:

- **ενός έτους προστασία εμπορίας**

Η CHMP επανεξέτασε τα δεδομένα που υπέβαλε ο κάτοχος της αδείας κυκλοφορίας, λαμβάνοντας υπόψη τις διατάξεις του άρθρου 14 παράγραφος 11 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 και εκτιμά ότι η νέα θεραπευτική ένδειξη επιφέρει σημαντικό κλινικό όφελος συγκριτικά με τις υφιστάμενες θεραπείες, όπως επεξηγείται περαιτέρω στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης.