

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tecartus 0,4 – 2×10^8 rakku infusioonidispersioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2.1 Üldkirjeldus

Tecartus (breksukaptageenautoleutseel) on geneetiliselt modifitseeritud autoloogsete rakkude põhine toode, mis sisaldab *ex vivo* muundatud T-rakke, kasutades retroviirusvektorit, mis ekspresseerib CD19-vastast kimäärset antigeeni retseptorit (CAR), mis sisaldab CD28 kostimuleeriva domeeni ja CD3-dzeeta signaaldomeeniga linkeri abil ühendatud hiire anti-CD19 üheaahelalist varieeruvat fragmenti (scFv).

2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Mantelrakuline lümfoom

Üks patsiendispetsiifiline Tecartus' e infusioonikott sisaldab partiist sõltuvas kontsentratsioonis breksukaptageenautoleutseeli autoloogseid T-rakke, mida on geneetiliselt modifitseeritud ekspresseerima anti-CD19 kimäärset antigeeniretseptorit (CAR-positiivsed elujõulised T-rakud). See ravim on pakendatud ühte infusioonikotti, mis sisaldab infundeerimiseks mõeldud rakudispersiooni sihtannusega 2×10^6 anti-CD19 CAR-positiivset elujõulist T-rakku/kg (vahemik: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ rakku/kg), maksimaalselt 2×10^8 anti-CD19 CAR-positiivset elujõulist T-rakku suspendeerituna Cryostor CS10 lahuses.

Iga infusioonikott sisaldab ligikaudu 68 ml infusioonidispersiooni.

Äge lümfoblastne leukeemia

Üks patsiendispetsiifiline Tecartus' e infusioonikott sisaldab partiist sõltuvas kontsentratsioonis breksukaptageenautoleutseeli autoloogseid T-rakke, mida on geneetiliselt modifitseeritud ekspresseerima anti-CD19 kimäärset antigeeniretseptorit (CAR-positiivsed elujõulised T-rakud). See ravim on pakendatud ühte infusioonikotti, mis sisaldab infundeerimiseks mõeldud rakudispersiooni sihtannusega 1×10^6 anti-CD19 CAR-positiivset elujõulist T-rakku/kg, maksimaalselt 1×10^8 anti-CD19 CAR-positiivset elujõulist T-rakku suspendeerituna Cryostor CS10 lahuses.

Iga infusioonikott sisaldab ligikaudu 68 ml infusioonidispersiooni.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

See ravim sisaldab 300 mg naatriumi.

Üks annus sisaldab 0,05 ml dimetüülsulfoksiidi (DMSO) 1 ml Tecartus' es.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonidispersioon.

Läbipaistev kuni läbipaistmatu, valge kuni punane dispersioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Mantelrakuline lümfoom

Tecartus on näidustatud retsidiveerunud või refraktaarse mantelrakulise lümfoomi (MRL) raviks täiskasvanud patsientidel pärast kahte või rohkemat süsteemset ravi, sealhulgas Brutoni türosiinkinaasi (BTK) inhibiitoriga.

Äge lümfoblastne leukeemia

Tecartus on näidustatud retsidiveerunud või refraktaarse B-raku prekursoriga ägeda lümfoblastse leukeemia (ÄLL) raviks 26-aastastel ja vanematel täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Tecartus't peab manustama kvalifitseeritud ravikeskuses hematoloogiliste maliigsete haiguste ravivõimega arst, kes on saanud väljaõppe Tecartus'e manustamise ja ravi alal. Tsütokiinide vabanemise sündroomi (*cytokine release syndrome*, CRS) puhuks peab enne infusiooni olema käepärast vähemalt üks annus totalsilizumabi ja elustamisvahendid. Kvalifitseeritud ravikeskuses peaks olema juurdepääs täiendavale totalsilizumabi annusele 8 tunni jooksul pärast iga eelmist annust. Erandjuhul, kui totalsilizumabi ei ole Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus märgitud tarneraskuse korral kättesaadav, peavad enne infusiooni teostamist olema saadaval totalsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed ravimid CRS-i raviks.

Annustamine

Tecartus on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks (vt lõik 4.4).

Mantelrakuline lümfoom

Ravi koosneb ühest infusiooniannusest, mis sisaldab CAR-positiivsete elujõuliste T-rakkude infusioonidispersiooni ühes mahutis. Sihtannus on 2×10^6 elujõulist CAR-positiivset T-rakku kehakaalu kg kohta (vahemik: 1×10^6 – 2×10^6 rakku/kg), maksimaalselt 2×10^8 CAR-positiivset elujõulist T-rakku patsientide puhul, kelle kehakaal on 100 kg või üle selle.

Tecartus't soovitatakse MRL-patsientidele infundeerida 3...14 päeva pärast lümfotsüüte vähendava keemiaravi lõpetamist. Enne lümfodepletsioonravi alustamist tuleb veenduda ravi kättesaadavuses.

Eelnev ravirežiim (lümfotsüüte vähendav keemiaravi) MRL-patsientidel

- Enne Tecartus'e infusiooni peab manustama lümfotsüüte vähendavat keemiaravi, mis koosneb 500 mg/m^2 tsüklofosfamiidist ja 30 mg/m^2 fludarabiinist. Soovitavad päevad on 5., 4. ja 3. päev enne Tecartus'e infusiooni.

Äge lümfoblastne leukeemia

Ravi koosneb ühest infusiooniannusest, mis sisaldab CAR-positiivsete elujõuliste T-rakkude infusioonidispersiooni ühes mahutis. Sihtannus on 1×10^6 t CAR-positiivset elujõulist T-rakku kehakaalu kg kohta, maksimaalselt 1×10^8 CAR-positiivset elujõulist T-rakku patsientide puhul, kelle kehakaal on 100 kg või üle selle.

Tecartus't soovitatakse ÄLL-patsientidele infundeerida 2...14 päeva pärast lümfotsüüte vähendava keemiaravi lõpetamist. Enne lümfodepletsioonravi alustamist tuleb veenduda ravi kättesaadavuses.

Eelnev ravirežiim (lümfotsüüte vähendav keemiaravi) ÄLL-patsientidel

Enne Tecartus'e infundeerimist tuleb manustada lümfodepleteerivat kemoteraapia skeemi, mis koosneb tsüklofosfamiidist 900 mg/m² 60 minuti jooksul. Seda soovitatakse 2. päeval enne Tecartus'e infusiooni. Enne Tecartus'e infundeerimist tuleb manustada fludarabiini 25 mg/m² 30 minuti jooksul. Soovitavad päevad on 4., 3. ja 2. päev enne Tecartus'e infusiooni.

Mantelrakuline lümfoom ja äge lümfoblastne leukeemia

Eelnev ravirežiim

- Võimalike ägedate infusioonireaktsioonide vähendamiseks on soovitatav patsientidele manustada umbes 1 tund enne infusiooni 500...1000 mg paratsetamooli suukaudselt ja 12,5...25 mg difenhüdramiini (või selle ekvivalenti) intravenoosselt või suukaudselt.
- Süsteemsete kortikosteroidide profülaktiline kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Jälgimine enne infusiooni

- Mõnes riskirühmas võib näidustatud olla Tecartus'e infusiooni edasilükkamine (vt lõik 4.4, Ravi edasilükkamise põhjused).

Jälgimine pärast infusiooni

- Pärast infusiooni peab patsiente igapäevaselt jälgima vähemalt esimesed 10 päeva võimaliku CRS-i, neuroloogiliste kõrvalnähtude ja muude toksilisuste osas. Arstid peavad kaaluma haiglaravi esimese 10 päeva jooksul pärast infusiooni või tsütokiinide vabanemise sündroomi ja/või neuroloogiliste kõrvaltoimete esimeste tunnuste/sümptomite ilmnemisel.
- Infusioonile järgneva 10 päeva jooksul jälgitakse patsienti vastavalt arsti äranägemisel.
- Patsiente peab juhendama, et nad jääksid kvalifitseeritud ravikeskuse lähedusse (2 tunni reisiteekonna kaugusele) vähemalt 4 nädalaks pärast infusiooni.

Erirühmad

Eakad

Patsientidel vanuses ≥ 65 aastat ei ole annuse kohandamine vajalik.

B-hepatiidi viiruse (HBV), C-hepatiidi viiruse (HCV) või inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) suhtes seropositiivsed patsiendid

Tecartus'e tootmise kohta HIV-, aktiivse HBV- või aktiivse HCV- infektsiooni positiivse testitulemusega patsientidele kogemused puuduvad. Seetõttu ei ole kasu/riski suhe selles populatsioonis veel kindlaks tehtud.

Lapsed

Tecartus'e ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Tecartus on ainult intravenoosseks kasutamiseks.

Tecartus't ei tohi allutada kiirgusele. ÄRGE kasutage leukotsüütide eemaldamise filtrit.

Enne manustamist tuleb veenduda, et patsiendi isik vastaks Tecartus'e infusioonikotil ja kassetil olevatele patsiendi kordumatutele andmetele.

Manustamine

- Kasutada ei tohi leukotsüüte vähendavat filtrit.
- Enne infusiooni ja jälgimisperioodi vältel peavad käepärast olema totalsilizumab ja elustamisvahendid. Erandjuhul, kui totalsilizumab ei ole Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus märgitud tarneraskuse korral kättesaadav, peavad enne infusiooni teostamist olema saadaval totalsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed ravimid CRS-i raviks.
- Ainult autoloogseks kasutamiseks, kontrollige patsiendi isikut, et see vastaks Tecartus'e kotil olevatele patsiendiandmetele.
- Pärast vooliku eeltäitmist infundeerige kogu Tecartus'e koti sisu 30 minuti jooksul kas gravitatsiooni toimet või peristaltilise pumbaga.

Üksikasjalikud juhised Tecartus'e ettevalmistamise, manustamise, juhusliku kokkupuute ja hävitamise kohta vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Arvesse tuleb võtta lümfotsüüte vähendava keemiaravi vastunäidustusi.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Rakendada tuleb rakupõhiste kõrgtehnoloogiliste ravimite jälgitavuse nõudeid. Jälgitavuse tagamiseks peab toote nime, partii numbrit ja ravitud patsiendi nime säilitama 30 aastat.

Autoloogne kasutamine

Tecartus on mõeldud üksnes autoloogseks kasutamiseks ning seda ei tohi mingil tingimusel manustada teistele patsientidele. Enne infusiooni peab veenduma, et patsiendi isik vastaks Tecartus'e infusioonikotil ja kassetil olevatele patsiendiandmetele. Ärge infundeerige Tecartus't, kui informatsioon patsiendispetsiifilisel kasseti etiketil ei vasta ettenähtud patsiendi isikule.

Üldine

Kaaluda tuleb lümfotsüüte vähendava keemiaravi hoiatusi ja ettevaatusabinõusid.

Jälgimine pärast infusiooni

Pärast infusiooni peab patsiente igapäevaselt jälgima vähemalt esimesed 10 päeva võimaliku CRS-i, neuroloogiliste kõrvalnähtude ja muude toksilisuste osas. Arstid peavad kaaluma haiglaravi esimese 10 päeva jooksul pärast infusiooni või tsütokiinide vabanemise sündroomi ja/või neuroloogiliste kõrvaltoimete esimeste tunnuste/sümptomite ilmnemisel. Patsiente jälgitakse 10 päeva jooksul pärast infusiooni arsti äranägemise järgi.

Patsiente tuleb juhendada, et nad jääksid kvalifitseeritud ravikeskuse lähedusse vähemalt 4 nädalaks pärast infusiooni ja pöörduksid kohe arsti poole, kui tekivad CRS-i tunnused või sümptomid või neuroloogilised kõrvaltoimed. Lähtuvalt reaktsiooni raskusastmest peab kaaluma eluliste näitajate ja organite funktsiooni jälgimist.

Ravi edasilükkamise põhjused

Tecartus-raviga seotud riskide tõttu peab infusiooni edasi lükkama, kui patsiendil on mõni järgmistest seisunditest.

- Lahendamata tõsised kõrvaltoimed (eriti kopsudega seotud reaktsioonid, südame reaktsioonid või hüpotensioon), sh ka varasematest kemoterapiatest.
- Aktiivne ravimata infektsioon või põletikuline haigus.
- Aktiivne siirik-peremehe-vastu reaktsioon (*graft versus host disease*, GVHD).

Mõnel juhul võib ravi pärast lümfotsüüte vähendava keemiaravi manustamist edasi lükata. Kui infusioon hilineb rohkem kui 2 nädalat pärast seda, kui patsiendile on manustatud lümfotsüüte vähendavat keemiaravi, peab uuesti manustama lümfotsüüte vähendavat keemiaravi (vt lõik 4.2).

Seroloogiline testimine

HBV, HCV ja HIV sõeluuring peab toimuma enne rakkude kogumist Tecartus'e tootmiseks (vt lõik 4.2).

Vere-, elundi-, koe- ja rakudoonorlus

Tecartus'ega ravitud patsiendid ei tohi annetada siirdamiseks verd, organeid, kudesid ega rakke.

Aktiivne kesknärvisüsteemi lümfoom

Aktiivse kesknärvisüsteemi (KNS) lümfoomiga patsientidel, kellel haigus määratletakse ajumetastaasidega, mida kinnitab ülesvõte, puudub selle ravimi kasutamise kogemus. ÄLL-i korral raviti Tecartus'ega asümptomaatilisi patsiente, kellel oli maksimaalselt KNS-2 haigus (määratletud vere valgeliblede hulgaga $< 5/\mu\text{l}$ seljaaju vedelikus koos lümfoblastide esinemisega), ilma kliiniliselt ilmsete neuroloogiliste muutusteta, kuid andmed on selles populatsioonis piiratud. Seetõttu ei ole Tecartus'e kasu/riski suhe nendes populatsioonides kindlaks tehtud.

Kaasnev haigus

Anamneesis aktiivse kesknärvisüsteemi häire või ebapiisava neeru-, maksa-, kopsu- või südamefunktsiooniga patsiendid jäeti uuringutest välja. Neil patsientidel tekivad suurema tõenäosusega kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud allpool ja mis nõuavad eritähelepanu.

Tsütokiinide vabanemise sündroom

Peaaegu kõigil patsientidel esines teatud määral CRS. Tecartus'e kasutamisel esines raske CRS, mis võib olla fataalne, kusjuures mediaanaeg kuni selle ilmnemiseni oli 3 päeva (vahemik: 1...13 päeva). Patsiente peab hoolikalt jälgima selliste tunnuste või sümptomite suhtes, nagu kõrge palavik, hüpotensioon, hüpoksia, külmavärinad, tahhükardia ja peavalu (vt lõik 4.8). CRS-i peab ravima arsti äranägemisel, lähtudes patsiendi kliinilisest seisundist ja vastavalt tabelis 1 esitatud CRS-i ravialgoritmile.

CRS-i diagnoos nõuab teiste süsteemsete põletikuliste reaktsioonide, sealhulgas infektsioonide välistamist.

Tecartus'ega seotud tsütokiinide vabanemise sündroomi ravi

Enne Tecartus'e infusiooni peab kohapeal olema kättesaadav vähemalt üks interleukiin 6 (IL6) retseptori inhibiitori totalsilizumabi annus patsiendi kohta. Kvalifitseeritud ravikeskusel peab olema juurdepääs täiendavale totalsilizumabi annusele 8 tunni jooksul pärast iga eelmist annust. Erandjuhul, kui totalsilizumab ei ole Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus märgitud tarneraskuse korral kättesaadav, peavad ravikeskusel olema saadaval totalsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed ravimid CRS-i raviks.

Tecartus'ega ravitud patsientidel esinevate teatud CRS-i sümptomite leevendamiseks on välja töötatud ravi algoritmid. Need hõlmavad totsilizumabi või totsilizumabi ja kortikosteroidide kasutamist, mis on kokku võetud tabelis 1. 2. või kõrgema astme CRS-iga (nt hüpotensioon, mis ei reageeri vedelikele, või hüpoksia, mis nõuab lisahapniku andmist) patsiente peab jälgima pideva südame telemetria ja pulssoksümeetria abil. Raske CRS-iga patsientidel tuleb kaaluda ehhokardiogrammi tegemist südamefunktsiooni hindamiseks. Raske või eluohtliku CRS-i puhul kaaluda toetavat intensiivravi.

CRS seostub teadaolevalt lõpporgani düsfunktsiooniga (nt maks, neerud, süda või kopsud). Lisaks võib CRS-i kontekstis tekkida olemasolevate organipatoloogiate ägenemine. Meditsiiniliselt olulise südame düsfunktsiooniga patsiente peab ravima kriitilise ravi standardeid järgides, tehes näiteks ehhokardiograafia. Mõnel juhul võib CRS-i korral esineda makrofaagide aktivatsiooni sündroom (MAS) ja hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos (HLH).

Raske või ravile mittealluva CRS-iga patsientide puhul peab kaaluma hindamist hemofagotsüütilise lümfohistiotsütoosi / makrofaagide aktiveerumise sündroomi (*haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome*, HLH/MAS) suhtes.

Totsilizumabi ja kortikosteroidide manustamise järgselt jätkub Tecartus'e levik ja see püsib. Tuumori nekroosi faktori (TNF) antagonistid ei ole Tecartus'ega seonduva CRS-i raviks soovitatavad.

Tabel 1. CRS-i astmed ja ravijuhis

CRS-i aste (a)	Totsilizumab	Kortikosteroidid
1. aste Sümptomid nõuavad vaid sümptomaatilist ravi (nt palavik, iiveldus, väsimus, peavalu, müalgia, halb enesetunne).	Kui see 24 tunni pärast ei parane, manustage totsilizumabi 8 mg/kg intravenoosselt 1 tunni jooksul (mitte üle 800 mg).	N/A
2. aste Sümptomid nõuavad mõõdukat sekkumist ja reageerivad sellele. Hapnikutarve alla 40% FiO ₂ või hüpotensioon, mis reageerib vedelikele või ühe vasopressori madalale annusele, või 2. astme organtoksilisus (b).	Manustada totsilizumabi (c) 8 mg/kg intravenoosselt 1 tunni vältel (mitte üle 800 mg/kg). Korrata totsilizumabi manustamist iga 8 tunni järel, vastavalt vajadusele, kui ei reageeri intravenoossetele vedelikele või lisahapniku annuse suurendamisele. Piirduda maksimaalselt 3 annusega 24-tunnise perioodi vältel; kokku maksimaalselt 4 annust, kui puuduvad CRS-i kliinilise paranemise nähud ja sümptomid või ravivastuse puudumisel totsilizumabi teisele või järgnevatele annustele, kaaluge tsütokiinide vabanemise sündroomi korral teisi ravi meetodeid. Paranemise korral katkestage totsilizumabi kasutamine.	Ravida vastavalt 3. astmele, kui 24 tunni jooksul alates totsilizumabravi alustamisest ei ole seisund paranenud. Kui seisund paraneb, vähendada kortikosteroidide annust järkjärgult ja ravida 1. raskusastme järgi.

CRS-i aste (a)	Totsilizumab	Kortikosteroidid
3. aste Sümptomid nõuavad agressiivset sekkumist ja reageerivad sellele. Hapnikutarve üle või võrdub 40% FiO2 või hüpotensioon, mis nõuab suurt annust või mitut vasopressorit, või 3. astme organtoksilisus või 4. astme transaminiit.	Vastavalt 2. astmele	Manustada metüülprednisolooni 1 mg/kg intravenoosselt kaks korda ööpäevas või võrdsel määral deksametasooni (nt 10 mg intravenoosselt iga 6 tunni järel) kuni 1. raskusastmeni ning seejärel vähendada kortikosteroidide annust järk-järgult. Kui seisund paraneb, ravida 2. raskusastme järgi. Kui ei parane, siis ravige vastavalt 4. astmele.
4. aste Eluohtlikud sümptomid. Nõuab hingamistuge või pidevat venovenosset hemodialüüsi või 4. astme organtoksilisus (v.a transaminiit).	Vastavalt 2. astmele	Manustada metüülprednisolooni 1000 mg intravenoosselt ööpäevas 3 päeva jooksul. Kui seisund paraneb, vähendada kortikosteroidide annust järk-järgult ja ravida 3. raskusastme järgi. Kui seisund ei parane, kaaluda alternatiivseid immuunosupressante.

N/A = ei ole saadaval / ei kohaldu

(a) Lee *et al* 2014.

(b) Neuroloogiliste kõrvaltoimete ravi vt tabelist 2.

(c) Üksikasju vt totsilizumabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Neuroloogilised kõrvaltoimed

Tecartus'ega ravitud patsientidel on täheldatud sageli raskeid neuroloogilisi kõrvaltoimed, mida tuntakse ka immuunefektori rakuga seotud neurotoksilisuse sündroomina (ICANS) ja mis võib olla eluohtlik või fataalne. Selle tekkimise mediaanne aeg oli 7 päeva (vahemik: 1...262 päeva) pärast Tecartus'e infusiooni (vt lõik 4.8).

Patsiente, kellel tekib 2. või kõrgema astme neuroloogiline toksilisus / ICANS, peab jälgima pideva südame telemeetria ja pulssoksümeetria abil. Raske või eluohtliku neuroloogilise toksilisuse / ICANS-i korral anda toetavat intensiivravi. 2. või kõrgema astme kõrvaltoimete korral tuleb kliinilise näidustuse korral kaaluda mittesedatiivseid krambivastaseid ravimeid. Tecartus'ega ravitud patsientidel esinevate neuroloogiliste kõrvaltoimete leevendamiseks on välja töötatud ravialgoritmid. Need hõlmavad totsilizumabi (kaasuva CRS-i korral) ja/või kortikosteroidide kasutamist mõõdukate, raskete või eluohtlike neuroloogiliste kõrvaltoimete puhul, mis on kokku võetud tabelis 2.

Tabel 2. Neuroloogiliste kõrvaltoimete / ICANS-i astmed ja ravijuhised

Hinnanguline aste	Kaasuv CRS	Kaasuva CRS-ita
2. aste	<p>Manustada tonsilizumabi nagu tabelis 1 2. astme CRS-i ravis.</p> <p>Kui 24 tunni jooksul alates tonsilizumabiga ravi alustamisest ei ole seisund paranenud, manustada 10 mg deksametasooni intravenoosselt iga 6 tunni järel, kuni juhtum on 1. astme raskusastmega või alla selle, seejärel vähendada kortikosteroidide annust järk-järgult.</p> <p>Paranemise korral katkestage tonsilizumabi kasutamine.</p> <p>Kui seisund veel ei parane, siis ravida 3. raskusastme järgi.</p>	<p>Manustada 10 mg deksametasooni intravenoosselt iga 6 tunni järel, kuni juhtum on 1. astme raskusastmega või alla selle.</p> <p>Kui seisund paraneb, vähendada kortikosteroidide annust järk-järgult.</p>
	<p>Krampide profülaktikaks kaaluda mittesedatiivsete krambivastaste ravimite (nt levetiratsetaam) kasutamist.</p>	
3. aste	<p>Manustada tonsilizumabi nagu tabelis 1 2. astme CRS-i ravis.</p> <p>Lisaks manustada 10 mg deksametasooni intravenoosselt koos tonsilizumabi esimese annusega ning korrata annust iga 6 tunni järel. Jätkata deksametasooni kasutamist, kuni juhtum on 1. astme raskusastmega või alla selle, seejärel vähendada kortikosteroidide annust järk-järgult.</p> <p>Kui seisund paraneb, lõpetada tonsilizumabi manustamine ja ravida 2. raskusastme järgi.</p> <p>Kui seisund veel ei parane, siis ravida 4. raskusastme järgi.</p>	<p>Manustada 10 mg deksametasooni intravenoosselt iga 6 tunni järel.</p> <p>Jätkata deksametasooni kasutamist, kuni juhtum on 1. astme raskusastmega või alla selle, seejärel vähendada kortikosteroidide annust järk-järgult.</p> <p>Kui ei parane, siis ravige vastavalt 4. astmele.</p>
	<p>Krampide profülaktikaks kaaluda mittesedatiivsete krambivastaste ravimite (nt levetiratsetaam) kasutamist.</p>	
4. aste	<p>Manustada tonsilizumabi nagu tabelis 1 2. astme CRS-i ravis.</p> <p>Manustada ööpäevas 1000 mg metüülprednisolooni intravenoosselt koos tonsilizumabi esimese annusega ning jätkata ööpäevas 1000 mg metüülprednisolooni manustamist intravenoosselt veel 2 ööpäeva.</p> <p>Kui seisund paraneb, ravida 3. raskusastme järgi.</p> <p>Kui seisund ei parane, kaaluda alternatiivseid immuunosupressante.</p>	<p>Manustada ööpäevas 1000 mg metüülprednisolooni intravenoosselt 3 päeva jooksul.</p> <p>Kui seisund paraneb, ravida 3. raskusastme järgi.</p> <p>Kui seisund ei parane, kaaluda alternatiivseid immuunosupressante.</p>
	<p>Krampide profülaktikaks kaaluda mittesedatiivsete krambivastaste ravimite (nt levetiratsetaam) kasutamist.</p>	

Infektsioonid ja febrilne neutropeenia

Tecartus'e kasutamisel on väga sageli täheldatud raskete infektsioonide esinemist, mis võivad olla eluohtlikud (vt lõik 4.8).

Patsiente peab infusiooni eel, ajal ja järel jälgima infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ning vastavalt ravima. Profülaktilisi antibiootikume peab manustama vastavalt asutuses kohalikele kehtivatele juhistele.

Pärast Tecartus'e infusiooni on patsientidel täheldatud febrilset neutropeeniat (vt lõik 4.8), mis võib kaasneda CRS-iga. Febrilse neutropeenia korral hinnake infektsiooni suhtes ning ravige

laiaspektriliste antibiootikumide, vedelike ja muu toetava raviga, vastavalt meditsiinilisele näidustusele.

Immunosupresseeritud patsientidel on teatatud eluohtlikest ja surmaga lõppenud oportunistlikest infektsioonidest, sealhulgas dissemineerunud seeninfektsioonidest ja viiruslikust reaktivatsioonist (nt HHV-6 ja progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia). Neuroloogiliste nähtudega patsientidel peab kaaluma nende infektsioonide võimalust ja tegema asjakohase diagnostilise hindamise.

Viiruse reaktivatsioon

B-rakkude vastu suunatud ravimitega ravitud patsientidel võib tekkida viiruse reaktivatsioon, nt B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktivatsioon, mis võib põhjustada fulminantset hepatiiti, maksapuudulikkust ja surma.

Pikaajalised tsütopeeniad

Pärast lümfotsüüte vähendavat keemiaravi ja Tecartus'e infusiooni võib tsütopeenia patsientidel püsida mitu nädalat ja neid peab ravima vastavalt standardjuhistele. Pärast Tecartus'e infusiooni tekkisid väga sageli 3. või kõrgema astme pikaajalised tsütopeeniad, sh trombotsütopeenia, neutropeenia ja aneemia (vt lõik 4.8). Pärast Tecartus'e infusiooni peab jälgima patsiendi vererakkude arve.

Hüpopogammaglobulineemia

Tecartus'ega ravitavatel patsientidel võib tekkida B-rakkude aplaasia, mis viib hüpopogammaglobulineemiani. Tecartus'ega ravitud patsientidel täheldati väga sageli hüpopogammaglobulineemiat (vt lõik 4.8). Hüpopogammaglobulineemia põhjustab patsientidel eelsoodumuse infektsioonidele. Pärast Tecartus'ega ravimist tuleb jälgida immunoglobuliinide taset ning rakendada ennetusmeetmeid infektsioonide vältimiseks, antibiootikumprofülaktikat ja immunoglobuliinide asendusravi korduvate infektsioonide korral ning seda peab rakendama vastavalt standardjuhistele.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaksia, võivad tekkida Tecartus'es sisalduvast DMSO või gentamütsiini jääkidest.

Sekundaarsed pahaloolumulised kasvajad

Tecartus'ega ravitavatel patsientidel võivad tekkida sekundaarsed pahaloolumulised kasvajad. Sekundaarsete pahaloolumuliste kasvajate suhtes peab patsiente jälgima elukestvalt. Sekundaarse pahaloolumulise kasvaja tekkimisel võtke ühendust ettevõttega, et saada juhiseid, kuidas patsiendilt testimiseks proove koguda.

Tuumori lüüsi sündroom (TLS)

Aeg-ajalt on täheldatud TLS-i, mis võib olla raske. TLS-i riski vähendamiseks peavad patsiendid, kellel on tõusnud kusihappe sisaldus või suur kasvajakoomus, saama enne Tecartus'e infusiooni allopurinooli või mõnd muud profülaktilist vahendit. Jälgima peab TLS-i nähtude ja sümptomite suhtes ning juhtumeid peab ravima tavapärase ravisuuniste kohaselt.

Eelnev tüvirakkude siirdamine (GvHD)

Tecartus'e võimaliku GvHD süvendamise ohu tõttu ei ole ravi soovitatav patsientidele, kellele on tehtud allogeensete tüvirakkude siirdamine ja kellel esineb aktiivne äge või krooniline GvHD.

Eelnev ravi CD19-vastase raviga

Tecartus ei ole soovitatav, kui patsiendil on taastekinud CD19-negatiivne haigus pärast eelnevat CD19-vastast ravi.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab 300 mg naatriumi ühes infusioonis, mis on võrdne 15%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Pikaajaline jälgimine

Eeldatakse, et patsiendid kantakse registrisse ja neid jälgitakse registri alusel, et Tecartus'e pikaajalisest ohutusest ja efektiivsusest paremini aru saada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud.

Süsteemsete kortikosteroidide profülaktiline kasutamine võib mõjutada Tecartus'e toimet. Seetõttu ei soovitata süsteemsete kortikosteroidide profülaktilist kasutamist enne infusiooni (vt lõik 4.2).

Toksilisuse ravijuhisele vastav kortikosteroidide manustamine ei mõjuta CAR T-rakkude levikut ja püsivust.

Elusvaktsiinid

Viiruse elusvaktsiinidega immuniseerimise ohutust ravi ajal Tecartus'ega või selle järel ei ole uuritud. Vaktsineerimine viiruse elusvaktsiinidega ei ole ettevaatusabinõuna soovitatav vähemalt 6 nädalat enne lümfodepletsiooni põhjustava kemoterapia algust, Tecartus'e ravi ajal ning kuni ravile järgneva immuunsüsteemi taastumiseni.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Enne Tecartus'ega ravi alustamist tuleb fertiilses eas naistel välistada rasedus.

Teavet efektiivsete rasestumisvastaste vahendite vajaduse kohta lümfotsüüte vähendavat keemiaravi saavatel patsientidel leiate lümfotsüüte vähendava keemiaravi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Andmeid kokkupuute kohta on ebapiisavalt rasestumisvastaste vahendite kasutamise kestuse kohta soovitude andmiseks peale ravi Tecartus'ega.

Rasedus

Tecartus'e kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Tecartus'ega ei ole läbi viidud reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse loomkatseid hindamaks, kas see võib rasedale manustamise korral põhjustada lootekahjustusi (vt lõik 5.3).

Ei ole teada, kas Tecartus võib üle kanduda lootele. Toimemehhanismist lähtuvalt on tõenäoline, et kui üle kantud rakud läbivad platsenta, võivad nad põhjustada lootetoksilisust, sh B-rakulist lümfotsütopeeniat. Seepärast ei soovitata Tecartus't kasutada rasedatel ega fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Rasedaid naisi peab teavitama võimalikest riskidest lootele. Rasestumist pärast ravi Tecartus'ega peab arutama raviarstiga.

Kaaluma peab Tecartus'ega ravitud emade vastsündinud lastel immunoglobuliinide ja B-rakkude sisalduse määramist.

Imetamine

Ei ole teada, kas Tecartus eritub rinnapiima või võib üle kanduda imikule. Imetavaid naisi peab teavitama võimalikust riskist lapsele.

Fertiilsus

Tecartus'e toime kohta fertiilsusele kliinilised andmed puuduvad. Toimet meeste ja naiste fertiilsusele ei ole loomkatsetega hinnatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tecartus mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Neuroloogiliste toimete, sh vaimse seisundi muutuste ja krampihoogude võimaluse tõttu peavad patsiendid hoiduma auto juhtimisest ja raskete masinate või potentsiaalselt ohtlike masinate käsitlemisest vähemalt 8 nädalat pärast infusiooni või kuni neuroloogiliste kõrvaltoimete kadumiseni.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Mantelrakuline lümfoom

Selles lõigus kirjeldatud ohutusandmed kajastavad kokkupuudet Tecartus'ega II faasi uuringus ZUMA-2, kus kokku 82 retsidiveerunud/refraktaarse MRL-iga patsienti said ühe annuse elujõulisi CAR-positiivseid T-rakke (2×10^6 või $0,5 \times 10^6$ CD19-vastast CAR T-rakku/kg), lähtudes kehakaalul põhinevast soovitatavast annusest.

Kõige olulisemad ja sagedamini esinevad kõrvaltoimed olid CRS (91%), infektsioonid (55%) ja entsefalopaatia (51%).

Rasked kõrvaltoimed esinesid 56% patsientidest. Kõige sagedamini esinevad rasked kõrvaltoimed olid entsefalopaatia (26%), infektsioonid (28%) ja tsütokiini vabanemise sündroom (15%).

3. või kõrgema astme kõrvaltoime tekkis 67% patsientidest. Kõige sagedamini esinevad 3. või kõrgema raskusastmega mittehematoloogilised kõrvaltoimed olid infektsioonid (34%) ja entsefalopaatia (24%). Kõige sagedamini esinevad 3. või kõrgema raskusastmega hematoloogilised kõrvaltoimed olid neutropeenia (99%), leukopeenia (98%), lümfopeenia (96%), trombotsütopeenia (65%) ja aneemia (56%).

Äge lümfoblastne leukeemia

Käesolevas lõigus kirjeldatud ohutusandmed kajastavad kokkupuudet Tecartus'ega ZUMA 3-s, I/II faasi uuringus, kus kokku 100 retsidiveerunud/refraktaarse ALL-iga patsienti said ühe annuse elujõulisi CAR-positiivseid T-rakke ($0,5 \times 10^6$, 1×10^6 või 2×10^6 CD19-vastast CAR T-rakku/kg), lähtudes kehakaalul põhinevast soovitatavast annusest.

Kõige olulisemad ja sagedamini esinevad kõrvaltoimed olid CRS (91%), entsefalopaatia (57%) ja infektsioonid (41%).

Rasked kõrvaltoimed esinesid 70% patsientidest. Kõige sagedamini esinevad rasked kõrvaltoimed olid CRS (25%), infektsioonid (22%) ja entsefalopaatia (21%).

3. või kõrgema astme kõrvaltoime tekkis 76% patsientidest. Kõige sagedamini esinevad 3. või kõrgema raskusastmega mittehematoloogilised kõrvaltoimed olid infektsioonid (27%), CRS (25%) ja entsefalopaatia (22%).

Kõrvaltoimete koondtabel

Selles lõigus kirjeldatud kõrvaltoimeid tuvastati kahes mitmekeskuselises keskses uuringus ZUMA-2 (n = 82) ja ZUMA-3 (n = 100) 182-l Tecartus't saanud patsiendil. Need kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Tecartus'ega täheldatud ravimi kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid		
	Väga sage	Määratlemata patogeeni infektsioonid Bakteriaalsed infektsioonid Seeninfektsioonid Viirusinfektsioonid
Vere ja lümfisüsteemi häired		
	Väga sage	Leukopeenia ^a Neutropeenia ^a Lümfopeenia ^a Trombotsütopeenia ^a Aneemia ^a Febriilne neutropeenia
	Sage	Koagulopaatia
Immuunsüsteemi häired		
	Väga sage	Tsütokiinide vabanemise sündroom ^b Hüpogammaglobulineemia
	Sage	Ülitundlikkus Hemofagotsütoosne lümfohistiotsütoos
Ainevahetus- ja toitumishäired		
	Väga sage	Hüpopofosfaemia ^a Vähenenud söögiisu Hüpomagneseemia Hüperglükeemia ^a
	Sage	Hüpoalbumineemia ^a Dehüdratsioon
Psühhiaatrilised häired		
	Väga sage	Deliirium Ärevus Insomnia
Närvisüsteemi häired		
	Väga sage	Entsefalopaatia Treemor Peavalu Afaasia Pearinglus Neuropaatia
	Sage	Krambihood Ataksia Suurenenud koljusisene rõhk
Südame häired		
	Väga sage	Tahhükardiad Bradükardiad
	Sage	Mitteventrikulaarsed arütmiaid
Vaskulaarsed häired		
	Väga sage	Hüpotensioon Hüpertensioon Hemorraagia

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
	Sage	Tromboos
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
	Väga sage	Kõha Düspnoe Pleuraefusioon Hüpoksia
	Sage	Hingamispuudulikkus Kopsuödeem
Seedetrakti häired		
	Väga sage	Iiveldus Kõhulahtisus Kõhukinnisus Kõhuvalu Oksendamine Suuvalu
	Sage	Suukuivus Düsfaagia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
	Väga sage	Lööve Nahakahjustused
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		
	Väga sage	Lihaste ja luustiku valu Motoorne düsfunktsioon
Neerude ja kuseteede häired		
	Väga sage	Neerupuudulikkus
	Sage	Uriinierituse vähenemine
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
	Väga sage	Tursed Väsimus Püreksia Valu Külmavärinad
Silma kahjustused		
	Sage	Nägemishäired
Uuringud		
	Väga sage	Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ^a Vere kusihappesisalduse suurenemine ^a Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ^a Hüpokaltseemia ^a Hüponatreemia ^a Direktse bilirubiinisalduse suurenemine ^a Hüpokaleemia ^a
	Sage	Bilirubiinisalduse suurenemine ^a
Tabelis 3 on toodud ainult tsütopeeniad, millega kaasnesid i) uued või halvenenud kliinilised tüsistused või ii) mis vajasis ravi või iii) mille puhul oli vajalik olemasoleva ravi kohandamine.		
^a Sagedus põhineb 3. astme või kõrgemal laboratoorsel parameetril.		
^b Vt lõik "Valitud kõrvaltoimete kirjeldus".		
ZUMA-2 andmete kogumise lõpp: 24. juuli 2021; ZUMA-3 andmete kogumise lõpp: 23. juuli 2021		

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus uuringutest ZUMA-2 ja ZUMA-3 (n = 182)

Tsütokiinide vabanemise sündroom

CRS esines 91% patsientidest. Kahekümnel protsendil (20%) patsientidest esines 3. või kõrgema astme (raske või eluohtlik) CRS. Mediaanne aeg kuni ilmnemiseni oli 3 päeva (vahemik 1...13 päeva)

ning mediaan lahenemiseni oli 9 päeva (vahemikus 1...63 päeva). Üheksakümmend seitse protsenti (97%) patsientidest paranesid CRS-ist.

Kõige sagedamad CRS-iga seotud nähud või sümptomid CRS-iga patsientidel olid püreeksia (94%), hüpotensioon (64%), hüpoksia (32%), külmavärinad (31%), tahhükardia (27%), siinustahhükardia (23%), peavalu (22%), väsimus (16%) ja iiveldus (13%).. Rasked kõrvaltoimed, mida võib CRS-iga seostada, olid hüpotensioon (22%), püreeksia (15%), hüpoksia (9%), tahhükardia (3%), düspnoe (2%) ja siinustahhükardia (2%). Jälgimis- ja ravijuhiseid vt lõik 4.4.

Neuroloogilised sündmused ja kõrvaltoimed

Neuroloogilised kõrvaltoimed esinesid 69% patsientidest. 32%-l patsientidest esinesid 3. või kõrgema astme (raske või eluohtlik) kõrvaltoimed Mediaanne aeg ilmnenemiseni oli 7 päeva (vahemik 1...262 päeva). Neuroloogilised tüsistused lahenesid 113-l patsiendil 125-st (90,4%) ja nende mediaanne aeg lahenemiseni oli 12 päeva (vahemik 1...708 päeva). Kolmel patsiendil olid surres jätkuvad neuroloogilised nähud, sealhulgas ühel patsiendil esines raske entsefalopaatia ja teisel patsiendil registreeriti raske segasusseisundi esinemine. Ülejäänud lahendamata neuroloogilised seisundid olid 2. raskusastmega. 93%-l kõigist ravitud patsientidest tekkis esimene CRS või neuroloogiline sündmus esimese 7 päeva jooksul pärast Tecartus' e infusiooni.

Kõige sagedamad neuroloogiliste kõrvaltoimetega seotud nähud või sümptomid olid treemor (32%), segasusseisund (27%), entsefalopaatia (27%), afaasia (21%) ja agiteeritus (11%). Patsientidel, kellel on manustatud Tecartus' t, on teatatud rasketest kõrvaltoimetest, sh entsefalopaatia (15%), afaasiast (6%) ja segasusseisundist (5%). Kliinilistes uuringutes teatati ICANS-ist kui madala esinemissagedusega (2%) raskest kõrvaltoimest. Kliinilistes uuringutes täheldatud ICANS on loetud entsefalopaatia hulka. Tecartus' ega ravitud patsientidel on esinenud raskeid ajuturse juhtumeid, mis võivad lõppeda surmaga. Jälgimis- ja ravijuhiseid vt lõik 4.4.

Turuletulekujärgselt on neuroloogilise toksilisuse kontekstis teatatud ICANS-ist.

Febriilne neutropeenia ja infektsioonid

Febriilset neutropeeniat täheldati pärast Tecartus' e infusiooni 12%-l patsientidest. Infektsioonid esinesid ZUMA-2 ja ZUMA-3 uuringus 87%-l 182-st Tecartus' ega ravitud patsiendist. 3. või kõrgema astme (rasked, eluohtlikud või surmaga lõppenud) infektsioonid esinesid 30%-l patsientidest, sealhulgas määramata patogeeni, bakteriaalsed, fungaalsed ja viraalsed infektsioonid esinesid vastavalt 23%-l, 8%-l, 2%-l ja 4%-l patsientidest. Jälgimis- ja ravijuhiseid vt lõik 4.4.

Pikaajalised tsütopeeniad

Tsütopeeniat esineb väga sageli pärast eelnevat lümfotsüütide vähendavat keemiaravi ja Tecartus-ravi.

Pikaajaline (30. päeval või hiljem olemas olnud või 30. päeval või hiljem tekkinud) 3. või kõrgema astme tsütopeeniaid esinesid 48%-l patsientidest, sealhulgas neutropeenia (34%), trombotsütopeenia (27%) ja aneemia (15%). Ravijuhiseid vt lõik 4.4.

Hüpopogammaglobulineemia

Hüpopogammaglobulineemia esines 12%-l patsientidest. 3. või kõrgema raskusastme hüpopogammaglobulineemia tekkis 1%-l patsientidest. Ravijuhiseid vt lõik 4.4.

Immunogeensus

Tecartus' e immunogeensusust on hinnatud ELISA meetodiga (ensüümseoseline immunosorbenttest *enzymelinked immunosorbent assay*, ELISA), et tuvastada FMC63 antikehaga (anti-CD19 CAR antikehaga) seonduvaid antikehi. Praeguseks ei ole MRL-patsientidel anti-CD19 CAR Trakkude antikehade immunogeensusust täheldatud. Esialgse sõeluuringu põhjal olid ZUMA-2 uuringu mis tahes ajahetkel antikehade suhtes positiivsed 17 patsienti; siiski kinnitas ortogonaalne rakupõhine test, et kõik 17 patsienti olid antikehade suhtes negatiivsed kõikidel testitud ajahetkedel. Esialgse sõeluuringu põhjal olid ZUMA-3 uuringu mis tahes ajahetkel antikehade suhtes positiivsed 16 patsienti. Patsientidest, kellel olid olemas hinnatavad proovid kordustestimiseks, kinnitati, et kaks patsienti olid

ravi järel antikehade suhtes positiivsed. Ühel kahest patsiendist oli 6. kuul kinnitatud positiivne antikehade tulemus. Teisel patsiendil oli kinnitatud positiivne antikehade tulemus 28. kordusravi päeval ja 3. kuul. Puuduvad tõendid selle kohta, et neil patsientidel oleks halvenenud esmase leviku kineetika, CAR T-rakkude funktsioon ja Tecartus'e püsivus või Tecartus'e ohutus või efektiivsus.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tecartus'e üleannustamise nähtude kohta puuduvad andmed.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised kasvjavastased ained, ATC-kood: L01XL06

Toimemehhanism

Tecartus, CD19-suunaline geneetiliselt muundatud autoloogsete T-rakkude immunoterapeutiline toode, seondub CD19 ekspresseerivate vähirakkude ning normaalsete B-rakkudega. Pärast anti-CD19 CAR T-raku seondumist CD19 ekspresseerivate märklaudrakkudega aktiveerivad CD28 kostimuleeriv domeen ja CD3-dzeeta signaaldomeen allasuunas asuvad signaalkaskaadid, mis viivad T-rakkude aktiveerimise, proliferatsiooni, efektorfunktsioonide omandamise ja põletikuliste tsütokiinide ja kemokiinide sekretsioonini. See kaskaad viib CD19 ekspresseerivate rakkude hävitamiseni.

Farmakodünaamilised toimed

ZUMA-2 ja ZUMA-3 uuringutes hinnati pärast Tecartus'e infusiooni farmakodünaamilisi reaktsioone 4-nädalase intervalliga, mõõtes tsütokiinide, kemokiinide ja muude molekulide mööduvat tõusu veres. Analüüsiti tsütokiinide ja kemokiinide, nt IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , interferoon-gamma (IFN- γ) ja IL-2 alfa-retseptori, tasemeid. Tõusu tipp hetk tuvastati tavaliselt esimese 8 päeva jooksul pärast infusiooni ning tase jõudis tagasi algtasemeni reeglina 28 päeva jooksul.

Tecartus'e kasvjavälise sihttoime tõttu võib ravi järgselt esineda B-rakkude aplaasia perioodi.

Tsütokiinitasemete ja CRS-i või neuroloogiliste juhtumite vaheliste seoste tuvastamiseks läbi viidud translatsioonilised analüüsid näitasid, et mitme seerumi analüüdi, sealhulgas IL-6, IL-10 ja TNF α , kõrgem tase (tipptase ja AUC 1 kuu järel) seonduis 3. astme või kõrgemate neuroloogiliste kõrvaltoimete ning 3. astme või kõrgema CRS-iga.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Retsidiveerunud või refraktaarne MRL: ZUMA-2

Tecartus'e efektiivsust ja ohutust retsidiveerunud või refraktaarse MRLiga täiskasvanud patsientidel, kes olid varem saanud antratsükliini või bendamustiini sisaldavat kemoterapiat, hinnati II faasi üherühmalises avatud mitmekeskuselises uuringus CD20-vastaste antikehade ja Brutoni türosiinkinaasi inhibiitori (BTKi) (ibrutiniibi või abrukoboliini) esinemist. Sobilikel patsientidel esines ka progresseerumine pärast viimast raviskeemi või refraktaarne haigus viimase ravi suhtes. Sobimatud olid patsiendid, kellel esinesid aktiivsed või rasked infektsioonid, kellele oli tehtud eelnev allogeensete vereloometüvirakkude siirdamine, kellel esinesid tuvastatavad tserebrospinaalvedeliku pahaloomulised rakud või ajumetastaasid ning anamneesis olid KNS-i lümfoomi esinemine või kesknärvisüsteemi häired. Kokku kaasati ZUMA-2 uuringusse 74 patsienti (st leukafereesitud) ja nendest 68 patsienti

raviti Tecartus'ega. Kolm patsienti ei saanud Tecartus't tootmise ebaõnnestumise tõttu. Leukaferesi järgselt ei ravitud veel kahte patsienti progresseeruva haiguse (surma) tõttu. Ühte patsienti ei ravitud Tecartus'ega pärast lümfotsüüte vähendavat keemiaravi kestva aktiivse kodade virvenduse tõttu. Täielik analüüsikomplekt (FAS, *Full Analysis Set*) määratleti kõigi patsientidena, kellele tehti leukaferes. Tabelis 4 on toodud kokkuvõtte patsientide ravieelsetest näitajatest.

Tabel 4. ZUMA-2 ravieelsete näitajate kokkuvõte

Kategooria	Kõik leukaferesitud (FAS) (N = 74)
<i>Vanus (aastates)</i>	
Mediaan (min, max)	65 (38, 79)
≥ 65	58%
Meessoost	84%
Varasemate ravide mediaanarv (min, max)	3 (1; 5)
<i>Retsidiveerunud/refraktaarne alarühm</i>	
Retsidiiv pärast autoloogsete tüvirakkude siirdamist	42%
Refraktoorne viimase MRL-ravi suhtes	39%
Retsidiiv pärast viimast MRL-ravi	19%
IV astme haigusega patsiendid	86%
Luuüdi haaratusega patsiendid	51%
<i>Morfoloogiline tunnus</i>	
Klassikaline MRL	54%
Blastoidne MRL	26%
Muu	1%
Teadmata	19%
<i>Sildravi saanud</i>	
Jah	38%
Ei	62%
<i>Ki-67 IHK kesklaborist</i>	
N	49
Mediaan	65%

IHK, immunohistokeemia; max, maksimum; MRL, mantelrakuline lümfoom; min, minimaalne.

Tecartus't manustati patsientidele ühe intravenoosse infusioonina sihtannusega 2×10^6 CD19-vastast CAR T-rakku/kg (maksimaalne lubatud annus: 2×10^8 rakku) pärast lümfotsüüte vähendavat keemiaravi (500 mg/m² intravenoosse tsüklofosfamiidi ja 30 mg/m² intravenoosse fludarabiini) manustamist, kusjuures mõlemat manustati 5., 4. ja 3. päeval enne ravi. Üleminekuravi leukaferesi ja lümfotsüüte vähendava keemiaravi vahel oli lubatud haigusega seotud koormuse kontrollimiseks.

Tecartus'ega ravitud patsientidel oli mediaanaeg leukaferesist kuni toote tarnimiseni 13 päeva (vahemik: 9...20 päeva) ning mediaanaeg leukaferesist Tecartus'e infusioonini oli 27 päeva (vahemik: 19...74 päeva, välja arvatud üks 134-päevane kõrvalekalle). Mediaanannus oli $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T-rakku kg kohta. Kõik patsiendid said Tecartus'e infusiooni 0-päeval ja hospitaliseeriti vähemalt 7. päevani.

Peamine tulemusnäitaja oli objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR), mille määras kindlaks sõltumatu hindamiskomisjon Lugano 2014.a kriteeriumi alusel. Sekundaarsed tulemusnäitajad olid ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR), üldine elulemus (*overall survival*, OS), progressioonivaba elulemus (*progression free survival*, PFS) ja kõrvaltoimete raskusaste.

Esmase analüüsi jaoks eelnevalt määratletud analüüsikogumisse kuulusid esimesed 60 Tecartus'ega ravitud patsienti, kelle ravivastust hinnati 6 kuu möödumisel haiguse hindamisest 4. nädalal pärast Tecartus'e infusiooni. Selles 60 patsienti hõlmavas analüüsikogumis oli objektiivse ravivastuse esinemissagedus 93% ja täieliku ravivastuse esinemissagedus 67%. Objektiivse ravivastuse esinemissagedus oli oluliselt suurem varem esinenud kontroll-esinemissagedusest 25% ühepoolse olulisuse tasemel 0,025 ($p < 0,0001$).

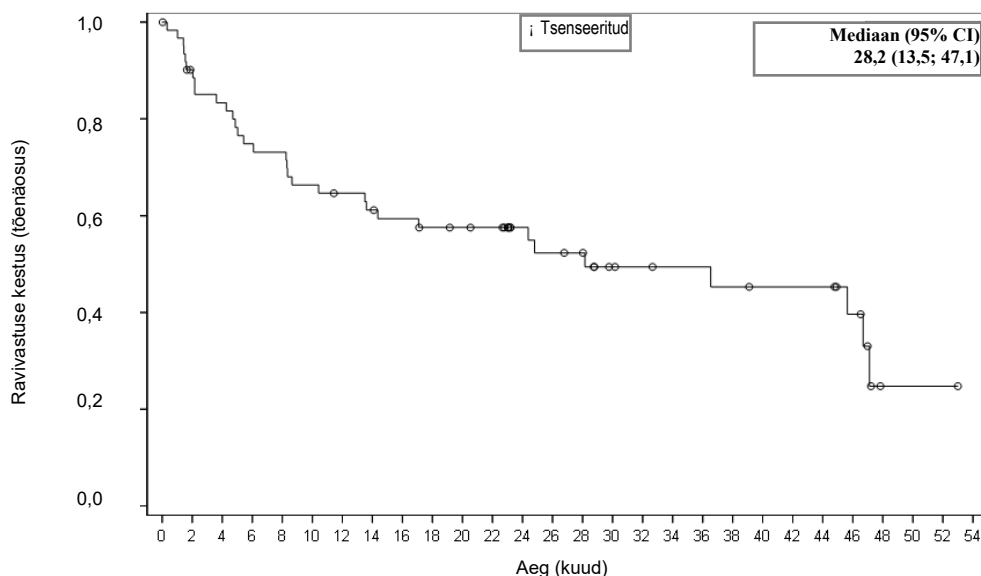
Ajakohastatud 24-kuulised efektiivsuse jälgimisanalüüsid viidi läbi, kasutades modifitseeritud ravikavatsusega (mITT) analüüsikomplekti, mis koosnes 68 patsiendist, keda raviti Tecartus'ega. 24-kuulise järelkontrolli analüüsis olid 68 mITT analüüsikomplekti kuuluva patsiendi ORR ja CR määrad vastavalt 91% ja 68%.

FAS-i tulemused nii esmasest analüüsist kui ka 24-kuulise järelkontrolli analüüsist on näidatud tabelis 5.

Tabel 5. ZUMA-2 uuringu efektiivsuse tulemuste kokkuvõte

Kategooria	Kõik leukaferesitid ^a (FAS) (N = 74)	
	Esmane analüüs	24. kuu järelkontroll
Objektiivse ravivastuse määr (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]
Ravivastuse kestus (DOR) ^b		
Mediaan, kuudes [95% CI]	NR [10,4; NE]	28,2 (13,5; 47,1)
Vahemik ^c , kuudes	0,0+, 35,0+	0,0+, 53,0+
Olemasolevad ravivastused, CR+PR, CR, n (%) ^d	32 (43%), 30 (41%)	25 (34%), 25 (34%)
Progressioonivaba elulemus		
Mediaan, kuudes [95% CI]	16,2 [9,9; NE]	24,0 (10,1; 48,2)
Üldine elulemus		
Mediaan, kuudes [95% CI]	NR [24,6; NE]	47,4 (24,6; NE)
6 kuu OS (%) [95% CI]	83,6 [72,9; 90,3]	83,6 [72,9; 90,3]
12 kuu OS (%) [95% CI]	76,6 [65,1; 84,8]	76,7 [65,3; 84,8]
24 kuu OS (%) [95% CI]	66,5 [52,8; 77,1]	63,0 [50,9; 70,3]
30 kuu OS (%) [95% CI]	Ei kohaldata	56,2 (44,1; 66,7)
36 kuu OS (%) [95% CI]	Ei kohaldata	53,9 (41,5; 64,8)
54 kuu OS (%) [95% CI]	Ei kohaldata	38,7 (24,8; 52,4)
Mediaanne järelkontroll kuudes (min, maks)	16,8 [7,2; 37,6]	36,6 (27,3; 57,0)
CI, usaldusvahemik; CR, täielik remissioon; FAS, täielik analüüsikomplekt; NE, mitte hinnatav; NR, ei saavutatud; OS, üldine elulemus; PR, osaline remissioon.		
a Uuringusse kaasatud 74 patsiendist (st leukaferesitid) 69 patsienti said lümfotsüüte vähendavat kemoteraapiat ja 68 patsienti said Tecartus't.		
b Kõigi ravivastusega inimeste seas. DOR-i mõeldetakse esimese objektiivse ravivastuse kuupäevast kuni progresseerumise või surmani.		
c A + märk näitab tsenseeritud väärtust.		
d Andmekogumise lõpetamise kuupäeval. Protsendimäärad arvutatakse nimetajana määratud analüüsis esitatud patsientide koguarvu alusel.		

Joonis 1. DOR Kaplan-Meieri meetodil FAS-rühmas



Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Tecartus'ega läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta MRL-i korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Retsidiveerunud või refraktaarse B-raku prekursoriga ÄLL: ZUMA-3

II faasi avatud mitmekeskuselises uuringus hinnati Tecartus' e efektiivsust ja ohutust retsidiveerunud või refraktaarse B-raku prekursoriga ÄLL-patsientidel. Retsidiivsus või refraktaarsus oli määratletud ühena järgmistest: primaarne refraktaarsus; esimene retsidiiv pärast ≤ 2 kuu pikkust remissiooni; retsidiiv või refraktaarsus pärast teise liini või järgmise liini ravi; retsidiiv või refraktaarsus pärast allogeenset tüvirakusiirdamist (allo-SCT) (eeldusel, et siirdamine toimus ≥ 100 päeva enne uuringusse kaasamist ja et immunosupressiivseid ravimeid ei võetud ≤ 4 nädalat enne uuringusse kaasamist). Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel olid aktiivsed või rasked infektsioonid, aktiivne siirik-peremehe-vastu reaktsioon ja varasemalt esinenud kesknärvisüsteemi häireid. Kõlblikud olid KNS-2 haigusega patsiendid, kellel ei olnud kliiniliselt ilmnenu neuroloogilisi muutusi. ZUMA-3 II faasi kaasati kokku 71 patsienti (st leukafereesitud) ja Tecartus'ega ravitud 55 patsienti. Kuus patsienti ei saanud Tecartus't tootmisvea tõttu. Veel kaheksat patsienti ei ravitud peamiselt leukafereesile järgnenud kõrvaltoimete tõttu. Kahte patsienti, kes läbisid leukafereesi ja said lümfodepleteerivat ravi, ei ravitud Tecartus'ega; ühel patsiendil esines baktereemia ja neutropeeniaga palavik ning teine patsient ei vastanud pärast lümfodepleteerivat ravi uuringusse kaasamise kriteeriumitele. FAS hõlmas kõiki patsiente, kes läbisid leukafereesi, ning modifitseeritud ravikavatsuse (mITT) analüüsivalimisse kuulusid kõik leukafereesitud ja II faasis Tecartus'ega ravitud patsiendid. Patsientide ravieelsete näitajate kokkuvõte on esitatud tabelis 6.

Tabel 6 ZUMA-3 II faasi ravieelsete näitajate kokkuvõte

Kategooria	Kõik leukafereesitud (FAS) (N = 71)	Kõik ravitud (MITT) (N = 55)
<i>Vanus (aastates)</i>		
Mediaan (min., maks.)	44 (19...84)	40 (19...84)
Meessugu	58%	60%
Valge rass	72%	67%
Primaarne refraktaarne haigus	30%	33%
Retsidiveeruv/refraktaarne haigus pärast ≥ 2 raviliini	76%	78%

Kategooria	Kõik leukaferesitid (FAS) (N = 71)	Kõik ravitud (MITT) (N = 55)
Retsidiiv esimese remissiooni jooksul ≤ 12 kuud	28%	29%
<i>Eelnevate raviliinide arv</i>		
Mediaan (min., maks.)	2 (1...8)	2 (1...8)
≥ 3	48%	47%
<i>Eelnevad ravid</i>		
Allo-SCT	39%	42%
Blinatumomab	46%	45%
Inotuzumab	23%	22%
Philadelphia kromosoom (Ph ⁺)	27%	27%
Allo-SCT, allogeenne tüvirakusiirik; maks., maksimum; min., miinimum		

Pärast lümfodepleteerivat keemiravi manustati Tecartus't patsientidele ühe intravenoosse infusiooni sihtannusega 1×10^6 CD19-vastast CAR T-rakku kehakaalu kg kohta (maksimaalne lubatud annus: 1×10^8 rakku). Lümfodepleteerimisskeem koosnes tsüklofosfamiidist 900 mg/m^2 intravenoosselt 60 minuti jooksul 2. päeval enne Tecartus'e infusiooni ja fludarabiinist 25 mg/m^2 intravenoosselt 30 minuti jooksul 4., 3. ja 2. päeval enne Tecartus'e infusiooni. Tecartus't saanud 55 patsiendist 51 said leukaferesi ja lümfodepleteeriva ravi vahel haiguskoormuse piiramiseks üleminekuravi.

Mediaanne aeg alates leukaferesist kuni toote kohaletõimetamiseni oli 16 päeva (vahemik: 11...42 päeva) ja mediaanne aeg alates leukaferesist kuni Tecartus'e infusioonini oli 29 päeva (vahemik: 204...60 päeva). Keskmine annus oli 1×10^6 CD19-vastast CAR T-rakku kehakaalu kg kohta. Kõik patsiendid said Tecartus'e infusiooni 0. päeval ja hospitaliseeriti vähemalt 7. päevani.

Esmane tulemusnäitaja Tecartus'ega ravitud patsientidel oli üldine täielik remissioonimäär (OCR) (täielik remissioon [CR] + täielik remissioon mittetäieliku hematoloogilise taastumisega [CRi]), määratletuna sõltumatu järelevalve poolt. Tecartus'ega (mITT) ravitud 55 patsiendil oli OCR-i määr 70,9%, CR-määr 56,4% (tabel 7), mis oli oluliselt suurem kui eelnevalt määratletud kontrollmäär 40%. CR või CRi saavutanud 39 patsiendi mediaanne raviage oli 1,1 kuud (vahemik: 0,85...2,99 kuud).

Kõigil ravitud patsientidel oli võimalik järelkontroll ≥ 18 kuu jooksul, keskmine jälgimisperiood oli 20,5 kuud (95% CI: 0,3; 32,6 kuud) ja üldise elulemuse keskmine jälgimisaeg oli 24,0 kuud (95% CI: (23,3; 24,6)).

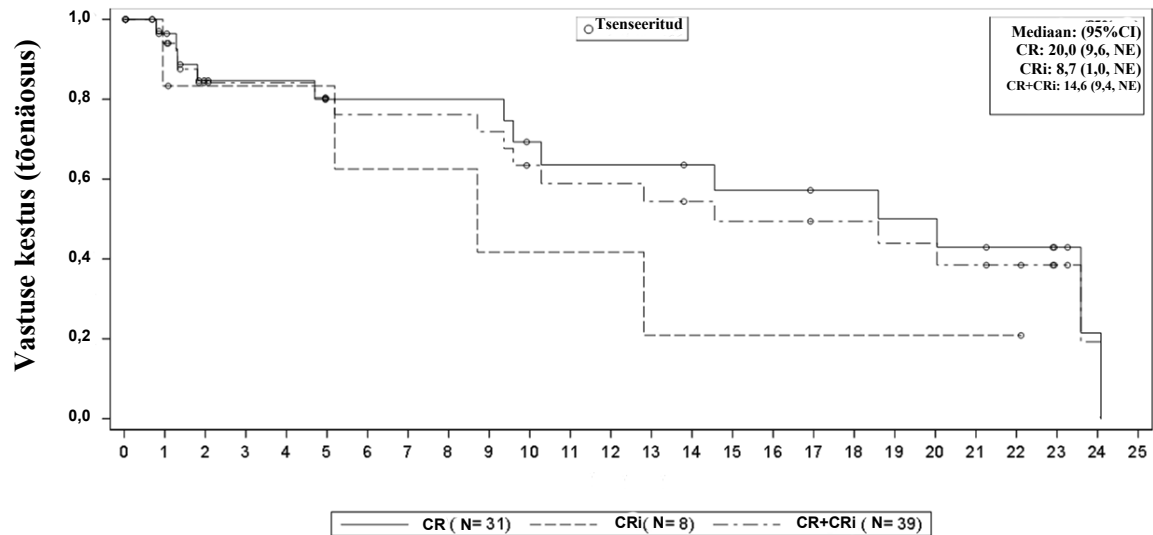
Tabel 7 ZUMA-3 II faasi efektiivsuse tulemuste kokkuvõte

	FAS N = 71	mITT ^a N = 55
OCR-määr (CR + CRi) n (%) [95% CI]	39 (54,9) [43; 67]	39 (70,9) [57,0; 82,0]
CR määr, n (%) [95% CI]	31 (43,7) [32; 56]	31 (56,4) [42,0; 70,0]
Minimaalne jääkhaiguse negatiivne määr OCR (CR või CRi) patsientidel, n (%)	n = 39 38 (97%)	n = 39 38 (97%)
Remissiooni kestus, mediaan kuudes [95% CI] ^b Keskmine vahemik kuudes	14,6 [9,4, NE] ^c (0,03+; 24,08+)	14,6 [9,4, NE] ^c (0,03+; 24,08+)

CI, usaldusintervall; CR, täielik remissioon; NE, ei ole hinnatav;

- Uuringusse kaasatud (ja leukafereesitud) 71 patsiendist 57 said konditsioneerivat keemiaravi ja Tecartus't said 55 patsienti.
- Uuritavaid tsenseeriti nende viimasel hinnataval haiguse hindamisel enne uue vähivastase ravi alustamist (välja arvatud türosiinkinaasi inhibiitori jätkamine) või allo-SCT, et välistada uue ravi mis tahes mõju DOR-ile, mis võib segi ajada KTE-X19 mõju. Analüüside tulemused, mis ei tsenseerinud järgnevat allo-SCT-d või uue vähivastase ravi algatamist, olid kooskõlas analüüsidega, mis tsenseerisid sündmusi
- Remissiooni kestus määratleti ainult OCR-i saavutanud uuritavatel, mistõttu FAS ja mITT analüüsi tulemused olid identsed.

Joonis 2 Kaplan Meieri DOR mITT analüüsikomplektis^a



- DOR määratleti ainult OCR-i saavutanud uuritavatel, mistõttu FAS ja mITT analüüsi tulemused olid identsed.

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada Tecartus'ega tehtud uuringute tulemused B-rakulise ÄLL-iga laste ühe või mitme alarühma kohta ega kohusta esitama Tecartus'ega läbi viidud uuringute tulemusi ÄLL-i ravi kohta alla 6 kg kaaluvate laste hulgas. Lisateavet lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2.

Tingimuslik heakskiit

Ravimpreparaat on saanud müügiloa tingimusliku heakskiidu alusel.

See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid nii MRL-i kui ka ÄLL-i patsientide rühmast.

Euroopa Raviamet vaatab vähemalt igal aastal ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Rakukineetika

Mantelrakuline lümfoom

Pärast Tecartus'e infusiooni annuses 2×10^6 CD19-vastast CAR T-rakku kehakaalu kg kohta ZUMA-2 uuringus prolifererusid CD19-vastased CAR T-rakud kiiresti, millele järgnes langus algtasemele 3 kuu jooksul. Anti-CD19 CAR T-rakkude tipptasemed ilmsesid esimese 7 kuni 15 päeva jooksul pärast infusiooni.

MRL-iga patsientidel seostati anti-CD19 CAR T-rakkude arvu veres seostati objektiivse ravivastusega (CR või PR) (tabel 8).

Tabel 8 Breksukaptageenautoleutseliini CAR T-rakkude farmakokineetika kokkuvõte uuringus ZUMA 2

CD19-vastaste CAR T-rakkude arv	Ravivastusega patsiendid (CR või PR) (N = 63)	Ravivastuseta patsiendid (N = 5)	P-väärtus
Tippväärtus (rakku/μl) Mediaan [min, max], n	97,52 [0,24; 2 589,47], 62	0,39 [0,16; 22,02], 5	0,0020
AUC ₀₋₂₈ (rakku/μl·päev) Mediaan [min, max], n	1386,28 [3,83...2,77 × 10 ⁴], 62	5,51 [1,81; 293,86], 5	0,0013

P-väärtus arvatati Wilcoxon testi abil

CD19-vastaste CAR T-rakkude tippväärtuste mediaan oli ≥ 65-aastastel MRL-iga patsientidel 74,08 rakku/μl (n = 39) ja 112,45 rakku/μl < 65-aastastel MRL-iga patsientidel (n = 28). CD19-vastaste CAR T-rakkude AUC-väärtuste mediaan oli ≥ 65-aastastel MRL-iga patsientidel 876,48 rakku/μl·ööpäevas ja 1640,21 rakku/μl·ööpäevas < 65-aastastel MRL-iga patsientidel.

Äge lümfoblastne leukeemia

Pärast Tecartus'e infusiooni sihtannuses 1×10^6 CD19-vastast CAR T-rakku kehakaalu kg kohta ZUMA-3 uuringus prolifererusid CD19-vastased CAR T-rakud kiiresti, millele järgnes langus algtasemele 3 kuu jooksul. CD19-vastaste CAR T-rakkude tipptasemed ilmnid esimese 15 päeva jooksul pärast Tecartus'e infusiooni.

Tecartus'e aja jooksul kogunenud farmakokineetika kokkuvõte, mis põhineb üldise ravivastuse kesksel hindamisel, on esitatud tabelis 9.

Tabel 9 Autoloogsete CD19-vastaste CD3+ rakkude kineetilised parameetrid ZUMA-3 II faasis

CD19-vastaste CAR T-rakkude arv	Täieliku remissiooniga patsiendid (CR/CRi) (N = 39)	Mittetäieliku remissiooniga patsiendid ^a (N=16)	P-väärtus
Tipp (rakku/μl) Mediaan [min; maks.], n	38,35 [1,31; 1533,4], 36 ^b	0,49 [0,00; 183,50], 14 ^b	0,0001 ^c
AUC ₀₋₂₈ (rakku/μl·päevas) Mediaan [min; maks.], n	424,03 [14,12...19 390,42], 36 ^b	4,12 [0,00; 642,25], 14 ^b	0,0001 ^c

- Kolmel 39-st uuritavast, kes saavutasid CR või CRi, ja kahel patsiendil 16-st, kes ei saavutanud CR/CRi, ei olnud ühelgi infusioonijärgsel visiidil CD19-vastaste CAR T-rakkude andmeid.
- Mittetäielik remissioon hõlmab kõiki mitte-CR/CRi uuritavaid, kelle vastus on klassifitseeritud mittetäielikuks remissioonireaktsiooniks osalise hematoloogilise taastumisega, blastivaba hüpoplastilise või aplastilise luudiga (N = 4), osalise ravivastusega (N = 0), vastuseta (N = 9) või mittehinnatavana (N = 3).
- P-väärtus arvatatakse Wilcoxon testiga

Keskmsed anti-CD19 CAR T-rakkude tippväärtused olid 34,8 rakku/μl ≥ 65-aastastel ÄLL-iga patsientidel (n = 8) ja 17,4 rakku/μl < 65-aastastel ÄLL-iga patsientidel (n = 47). Keskmsed anti-CD19 CAR T-rakkude AUC väärtused olid 425,0 rakku/μl·päevas ≥ 65-aastastel ÄLL-iga patsientidel ja 137,7 rakku/μl·päevas < 65-aastastel ÄLL-iga patsientidel.

MRL-i ja ÄLL-iga patsientidel ei mõjutanud sugu oluliselt Tecartus'e AUC_{päev 0-28-d} ja C_{max-i}.

Tecartus'e uuringuid ei viidud läbi maksa- ja neerukahjustusega patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tecartus sisaldab laboris muundatud inimese T-rakke, seega puuduvad representatiivsed *in vitro* analüüsid, *ex vivo* või *in vivo* mudelid, mis suudaksid täpselt hinnata inimravimi toksikoloogilisi omadusi. Seega ei ole tehtud ravimpreparaadi arenduses kasutatavaid traditsioonilisi toksikoloogiauuringuid.

Kantserogeensuse ega genotoksilisuse uuringuid ei ole läbi viidud.

Fertiilsuse, reproduktsiooni ja arengubioloogilisi uuringuid ei ole läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Cryostor CS10 (sisaldab DMSO-d)
Naatriumkloriid
Humaanalbumiin

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Tecartus säilib kuni 1 aasta, kui seda hoitakse külmutatult vedela lämmastiku aurufaasis ($\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Pärast sulatamist on Tecartus toatemperatuuril ($20\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) stabiilne kuni 3 tundi. Tecartus'e infusiooni peab siiski alustama 30 minuti jooksul alates sulatamise lõpetamisest ja infusiooni kogukestus ei tohi ületada 30 minutit.

6.4 Säilitamise eritingimused

Tecartus't tuleb säilitada vedela lämmastiku aurufaasis ($\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$) ja see peab olema külmutatud seni, kuni patsient on raviks valmis, et tagada elujõuliste autoloogsete elusrakkude manustamine patsiendile. Sulatatud toodet ei tohi uuesti külmutada.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi sulatamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu ja kasutamise, manustamise või implanteerimise erivahendid

Etüleenvinüülatsetaadist krüosäilituskott suletud lisamissüsteemi ja kahe infusioonipordiga; sisaldab umbes 68 ml rakudispersiooni.

Iga krüosäilituskott on eraldi pakitud metallist tarnekassetti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kiiritusravi võib põhjustada toote inaktiveerumist.

Ettevaatusabinõud enne ravimipreparaadi käitlemist või manustamist

Tecartus't peab raviautuses transportima suletud, purunemis- ja lekkekindlates mahutites.

See ravimpreparaat sisaldab inimese vererakke. Tecartus't käitlevad tervishoiutöötajad peavad rakendama sobivaid ettevaatusmeetmeid (kandma kindaid ja kaitseprille), et vältida nakkushaiguste võimalikku edasikandumist.

Ettevalmistused enne manustamist

- Veenduge, et patsiendi isik (ID) vastaks Tecartus'e metallkassetil olevatele patsiendi andmetele.
- Tecartus'e infusioonikotti ei tohi metallkassetist eemaldada, kui patsiendispetsiifilisel etiketil olev teave ei vasta konkreetse patsiendi andmetele.
- Kui patsiendi ID on saanud kinnitust, võtke infusioonikott metallkassetist välja.
- Kontrollige, et metallkasseti etiketil olev patsiendi teave vastab koti etiketil olevale.
- Enne sulatamist kontrollige, et infusioonikott oleks terve. Kui kott on kahjustatud, järgige kohalikke nõudeid inimpäritolu jäätmematerjalide käitlemise kohta (ja võtke kohe ühendust Kite'iga).

Sulatamine

- Asetage infusioonikott teise koti sisse.
- Sulatage Tecartus temperatuuril umbes 37 °C, kasutades vesivanni või kuivsulatusmeetodit, kuni infusioonikotis ei ole nähtavat jääd. Segage koti sisu liigutades kotti õrnalt rakulise materjali klompide lagunemiseks. Kui rakuklombid on endiselt näha, jätkake õrnalt koti sisu segamist. Väikesed rakulise materjali klombid peaksid kergesti infusioonikoti käte vahel liigutamise järel lagunema. Tecartus't ei tohi enne infusiooni pesta, tsentrifuugida ja/või uuesti suspendeerida uues kandeaines. Sulatamiseks kulub umbes 3 kuni 5 minutit.
- Pärast sulatamist on Tecartus stabiilne toatemperatuuril (20 °C...25 °C) kuni 3 tundi. Infusioon peab siiski algama 30 minuti jooksul pärast sulatamist.

Manustamine

- Ainult autoloogseks ühekordseks kasutamiseks.
- Enne infusiooni ja jälgimisperioodi vältel peavad käepärast olema totalsilizumab ja elustamisvahendid. Erandjuhul, kui totalsilizumab ei ole Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus märgitud tarneraskuse korral kättesaadav, peavad enne infusiooni teostamist olema saadaval totalsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed ravimid CRS-i raviks.
- Kasutada ei tohi leukotsüüte vähendavat filtrit.
- Manustamiseks on soovitatav tsentraalne veenitee.
- Kontrollige patsiendi ID-d uuesti, et see vastaks Tecartus'e kotil olevatele patsiendiandmetele.
- Eeltäitke voolik enne infusiooni 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega (0,154 mmol naatriumi ml kohta).
- Infundeerige kogu Tecartus'e koti sisu 30 minuti jooksul kas isevoolu või peristaltilise pumba abil.
- Infusiooni ajal liigutage rakkude klompumise vältimiseks õrnalt kotti.
- Kui kogu koti sisu on infundeeritud, loputage voolikut samal infusiooni kiirusel 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi (0,154 mmol naatriumi ml kohta) süstelahusega, et tagada kogu ravi manustamine.

Ettevaatusabinõud ravimpreparaadi hävitamiseks

Kõiki materjale, mis on olnud kokkupuutes Tecartus'ega (tahked ja vedelad jäätmehäätmed) peab käitlema ja hävitama vastavalt potentsiaalselt nakkusohtlike inimpäritolu jäätmematerjalide käitlemise kohalikele nõuetele.

Juhuslik kokkupuude

Juhusliku kokkupuute korral tuleb järgida kohalikke inimpäritolu materjalide käitlemise nõudeid. Tecartus'ega potentsiaalselt kokkupuutunud tööpinnad ja materjalid tuleb saastest puhastada sobiva desinfitseerimisvahendiga.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1492/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. detsember 2020
Viimase uuendamise kuupäev: 18. november 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(TE) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(TE) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Biooloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Põhielemendid.

Totsilizumabi saadavus ja keskuse kvalifikatsioon

Müügiloa hoidja tagab, et haiglad ja nendega seotud keskused, kus Tecartus't väljastatakse, on saanud eriväljaõppe kooskõlas kokkulepitud kontrollitud jaotusprogrammiga, järgides allolevaid punkte:

- tagades, et keskustes on enne Tecartus'e infusiooni viivitusteta kättesaadav vähemalt üks annus totsilizumabi iga patsiendi kohta. Keskuses peab olema saadaval täiendav totsilizumabi annus 8 tunni jooksul pärast iga elmist annust. Erandjuhul, kui totsilizumab ei ole Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus märgitud tarneraskuse korral kättesaadav, peab ravikeskus tagama totsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed ravimid CRS-i raviks.
- tagades, et patsiendi raviga seotud tervishoiutöötajad on läbinud koolitusprogrammi.

Koolitusprogramm – enne Tecartus'e turuletoomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja kohaliku pädeva asutusega kokku leppima koolitusmaterjalide sisus ja vormis.

Tervishoiutöötajate koolitusprogramm

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus Tecartus't turustatakse, saavad kõik tervishoiutöötajad, kes Tecartus't eeldatavalt välja kirjutavad, väljastavad ja manustavad, suunisdokumendid, mis:

- annavad teavet ohutuse ja efektiivsuse pikaajalise järelkontrolli uuringu ning sellele uuringule kaasaitamise olulisuse kohta
- aitavad tuvastada tsütokiinide vabanemise sündroomi või raskete neuroloogiliste kõrvaltoimetega patsiente
- aitavad kirjeldada tsütokiinide vabanemise sündroomi ja raskete neuroloogiliste kõrvaltoimete ravi
- tagavad tsütokiinide vabanemise sündroomi ja raskete neuroloogiliste kõrvaltoimete piisava jälgimise
- soodustavad asjakohase teabe patsientideni jõudmist
- tagavad, et kõrvaltoimetest teatatakse piisaval määral ja õigesti
- annavad üksikasjalikke juhiseid sulatamisprotsessi kohta
- aitavad tagada, et enne patsiendi ravimist on kohapeal olemas vähemalt üks annus totsilizumabi iga patsiendi kohta. Kvalifitseeritud ravikeskusel peab olema 8 tunni jooksul juurdepääs totsilizumabi lisaannustele; erandjuhul, kui totsilizumab ei ole Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus märgitud tarneraskuse korral kättesaadav, peab keskus tagama totsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed ravimid CRS-i raviks.

Patsientide koolitusprogramm

Et teavitada patsiente ning selgitada:

- Tecartus'ega seonduvate tsütokiinide vabanemise sündroomi ja raskete neuroloogiliste kõrvaltoimete riske
- vajadusest teatada sümptomitest kohe raviarstile
- vajadusest jääda Tecartus't manustanud asutuse lähedusse vähemalt 4 nädalaks pärast Tecartus'e infusiooni
- vajadusest kanda kogu aeg kaasas patsiendi infokaarti

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa hoidja viib läbi ja esitab Tecartus’ e pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse edasiseks iseloomustamiseks retsidiveerunud või refraktaarse (r/r) mantelrakulise lümfoomiga (MRL) täiskasvanud patsientidel ja r/r ägeda lümfoblastse leukeemiaga (ÄLL) täiskasvanud patsientidel kokkulepitud uuringuplaani kohaselt registriandmetel põhineva prospektiivse uuringu tulemused.	MRL: 30. juuni 2042 ÄLL: 31. detsember 2042

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa hoidja viib läbi ja esitab Tecartus’ e pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks retsidiveerunud või refraktaarse mantelrakulise lümfoomiga täiskasvanud patsientidel ja kasu-riski suhte kinnitamiseks naistel, eakatel ja raske haigusega patsientidel kokkulepitud uuringuplaani kohaselt registriandmetel põhineva prospektiivse uuringu tulemused, uurides efektiivsuse ja ohutusega seotud andmeid samast registrist, mida kasutati Tecartus’ e pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse iseloomustamiseks.	30. september 2025
Tecartus’ e pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks täiskasvanud r/r ÄLL-iga patsientidel esitab müügiloa hoidja kliinilise uuringu ZUMA-3 järelkontrolli tulemused (1. ja 2. osa).	31. oktoober 2024
Tecartus’ e pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks täiskasvanud r/r ÄLL-iga patsientidel peab müügiloa hoidja läbi viima prospektiivse vaatlusuuringu ja esitama selle tulemused, lähtuvalt registriandmetest ja vastavalt kokkulepitud uuringuplaanile.	31. detsember 2027

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

METALLKASSETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tecartus $0,4 - 2 \times 10^8$ rakku infusioonidispersioon
breksukaptageenautoleutseel (CAR+ elujõulised T-rakud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Autoloogsed inimese T-rakud, mis on transdutseeritud retroviirusvektoriga, mis kodeerib CD19-vastast kimäärset antigeeni retseptorit (CAR).
See ravimpreparaat sisaldab inimpäritolu rakke.

Sisaldab: $0,4...2 \times 10^6$ CAR+ elujõulist T-rakku.

3. ABIAINETE LOETELU

Abiained: Cryostor CS10 (sisaldab DMSO-d), humaanalbumiin, naatriumkloriid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersioon

Üks steriilne infusioonikott.

Sisaldab: umbes 68 ml rakudispersiooni.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Mitte kiiritada.

Sulatamise ajal segage koti sisu kotti õrnalt liigutades .

ÄRGE kasutage leukotsüütide eemaldamise filtrit.

STOPP! Enne infusiooni tuvastage patsiendi isik.

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult intravenoosseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult autoloogiliseks kasutamiseks.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Säilitada külmutatult vedela lämmastiku aurufaasis ≤ -150 °C.
Uuesti mitte külmutada.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

See ravim sisaldab inimese vererakke. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele inimpäritolu materjalide jäätmete käitlemise nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1492/001

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Partii nr:
Kite'i patsiendi ID:
Täiendav patsiendi ID:
Patsiendi nimi:
Patsiendi sünnikuupäev:
SEC:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

INFUSIOONIKOTT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Tecartus 0,4 – 2×10^8 rakku infusioonidispersioon
breksukaptageenautoleutseel (CAR+ elujõulised T-rakud)
Ainult intravenoosseks kasutamiseks.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Partii nr:
Kite'i patsiendi ID:
Täiendav patsiendi ID:
Patsiendi nimi:
Patsiendi sünnikuupäev:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Sisaldab: umbes 68 ml rakudispersiooni.

6. MUU

Ainult autoloogiliseks kasutamiseks.
Kontrollige patsiendi ID-d.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Tecartus 0,4 – 2×10^8 rakku infusioonidispersioon breksukaptageenautoleutseel (CAR+ elujõulised T-rakud)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Teie arst annab teile patsiendi infokaardi. Lugege see hoolikalt läbi ja järgige sellel olevaid juhiseid.
- Näidake patsiendi infokaarti alati arstile või õele, kui neid külastate, või kui lähete haiglasse.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tecartus ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tecartus'e saamist
3. Kuidas Tecartus't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tecartus't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tecartus ja milleks seda kasutatakse

Tecartus on geeniteraapia ravim, mida kasutatakse mantelrakulise lümfoomi ja B-rakulise ägeda lümfoblastse leukeemia raviks täiskasvanutel. Seda kasutatakse juhul, kui muud saadaolevad ravimid teile enam ei mõju (taastekkinud või ravile allumatu haigus). Ravim on valmistatud spetsiaalselt teie jaoks teie enda vere valgelibledest, mida on muundatud ja mida nimetatakse breksukaptageenautoleutseeliks.

Mantelrakuline lümfoom ja B-rakuline äge lümfoblastne leukeemia on immuunsüsteemi (keha kaitsesüsteemi) vähid. Nad mõjutavad teatud tüüpi vere valgeliblesid, mida nimetatakse B-lümfotsüütideks. Nii mantelrakulise lümfoomi kui ka B-rakulise ägeda lümfoblastse leukeemia korral kasvavad B-lümfotsüüdid kontrollimatult ja kogunevad lümfikoosse, luuüdissse või verre.

Kuidas Tecartus toimib

Vere valgelibled võetakse teie verest ja muundatakse geneetiliselt, et need saaksid teie kehas vähirakke hävitada. Kui Tecartus infundeeritakse teie verre, hävitavad muundatud vere valgelibled vähirakud.

2. Mida on vaja teada enne Tecartus'e saamist

Teile ei tohi Tecartus't manustada

- kui olete selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui arvate, et võite olla allergiline, pidage nõu oma arstiga.
- kui te ei saa ravimit vere valgeliblede arvu vähendamiseks (*lümfotsüüte vähendav keemiaravi*) (vt ka lõik 3 „Kuidas Tecartus't manustatakse“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Tecartus tehakse teie oma vere valgelibledest ja seda tohib anda vaid teile (autoloogne kasutamine).

Analüüsid ja kontrollid

Enne, kui teile antakse Tecartus't teeb arst järgmist:

- Kontrollib teie kopse, südant, neere ja vererõhku.
- Otsib infektsiooni või põletiku märke; ja otsustab, kas teid tuleb enne Tecartus'e andmist ravida.
- Kontrollib, ega teie vähk ei ägene.
- Otsib märke siirik-peremehe-vastu reaktsioonist, mis võib tekkida pärast siirdamist. Selle põhjuseks on siiratud rakud, mis ründavad teie keha ning põhjustavad selliseid sümptomeid nagu lööve, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja veri väljaheites.
- Kontrollib teie verd kusihappesisalduse ja vähirakkude arvu osas. See näitab, kas teil võib tekkida tuumori lüüsi sündroom. Teile võidakse anda ravimeid selle haiguse ennetamiseks.
- Kontrollib teid B-hepatiidi, C-hepatiidi ja HIV-infektsiooni osas.
- Kontrollib, kas teid on viimase 6 nädala jooksul vaksineeritud või kas te kavatsete end lähikuudel vaksineerida.
- Kontrollib, kas olete varem saanud CD19-valgu seoselist ravi.

Mõnel juhul ei pruugi olla võimalik Tecartus'ega planeeritud ravi jätkata. Kui Tecartus'e infusioon hilineb rohkem kui 2 nädalat pärast lümfotsüüte vähendava keemiaravi saamist, peate võib-olla saada rohkem keemiaravi (vt ka lõik 3, „Kuidas Tecartus't manustatakse“).

Pärast seda, kui teile antakse Tecartus't

Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele või pöörduge erakorralise meditsiini osakonda, kui teil esinevad järgmised sümptomid.

- Külma värinad, äärmuslik väsimus, nõrkus, pearinglus, peavalu, köha, hingamisraskused, kiire või ebaregulaarne südame töö, raske iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus, mis võivad olla tsütokiini vabanemise sündroomi sümptomiteks. Mõõtke 3...4 nädala jooksul pärast Tecartus'ega ravimist kaks korda ööpäevas oma kehatemperatuuri. Kui teie kehatemperatuur on kõrge, pöörduge kohe arsti poole.
- Krambid, värisemine, kõneraskused või -häired, teadvuse kadu või vähenenud teadvuse tase, segadustunne ja orientatsioonihäire, tasakaalu- või koordinatsioonikadu.
- Palavik (nt kehatemperatuur üle 38 °C), mis võib olla infektsiooni sümptom.
- Äärmuslik väsimus, nõrkus ja hingamisraskused, mis võivad olla punaste vereliblede puudumise sümptomid.
- Varasemast kergem veritsemine või verevalumite tekkimine, mis võivad olla vereliistakute nimeliste vererakkude vähesuse sümptomiteks.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), rääkige oma arsti või meditsiiniõega.

Teie arst kontrollib regulaarselt teie vereanalüüside tulemusi, sest vererakkude ja muude vere koostisosade arv võib väheneda.

Teilt küsitakse luba, et kanda teid 15 aastaks registrisse, selleks et Tecartus'e pikaajalisest toimest paremini aru saada.

Ärge annetage verd, organeid, kudesid ega rakke siirdamiseks.

Lapsed, noorukid ja noored täiskasvanud

Tecartus't ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ega noortel täiskasvanutel vanuses alla 26 aasta.

Muud ravimid ja Tecartus

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Enne kui teile antakse Tecartus't, teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate mingeid ravimeid, mis nõrgestavad immuunsüsteemi, näiteks kortikosteroide, sest neil ravimitel võivad tekkida koostoimed Tecartus'ega.

Eeskätt ei tohi te saada teatud vaktsiine, mida nimetatakse elusvaktsiinideks:

- 6 nädala jooksul enne lühikest lümfotsüüte vähendavat keemiaravi), mis valmistab keha ette Tecartus'e rakkudeks,
- ravi ajal Tecartus'ega,
- pärast ravi, kui immuunsüsteemi taastub.

Pidage nõu oma arstiga, kui teil on vaja teatud vaktsiine saada.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi saamist nõu oma arstiga. Selle põhjuseks on asjaolu, et Tecartus'e toime rasedatele või imetavatele naistele ei ole teada ja see võib kahjustada teie sündimata last või rinnaga toidetavat imikut.

- Kui te olete rase või arvate end olevat rase pärast ravi Tecartus'ega, pidage kohe nõu oma arstiga.
- Teile tehakse enne ravi algust rasedustest. Tecartus't tohib teile anda vaid siis, kui tulemused näitavad, et te ei ole rase.

Kui te olete saanud Tecartus't, pidage raseduse osas nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tecartus võib 8 nädala jooksul pärast manustamist põhjustada selliseid probleeme nagu teadvuse muutumine või vähenemine, segasus ja krambihood.

Ärge juhtige autot, kasutage masinaid ega osalege tegevustes, mis vajavad tähelepanelikkust, vähemalt 8 nädala jooksul pärast ravi Tecartus'ega või kuni arst ütleb teile, et olete täielikult taastunud.

Tecartus sisaldab naatriumi, dimetüülsulfoksiidi (DMSO) ja gentamütsiini

See ravim sisaldab 300 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) igas infusioonikotis. See on võrdne 15%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel. See sisaldab ka DMSO-d ja gentamütsiini, mis võivad põhjustada raskeid ülitundlikkusreaktsioone.

3. Kuidas Tecartus't manustatakse

Tecartus't manustab teile alati tervishoiutöötaja.

- Kuna Tecartus on valmistatud teie oma vere valgelibledest, kogutakse teie rakud teie ravimi valmistamiseks teilt endalt. Teie arst võtab teilt veeni paigutatud kateetriga veidi verd (seda protseduuri nimetatakse *leukafereesiks*). Osa teie vere valgelibledest eraldatakse teie verest ning ülejäänud veri suunatakse teile veeni tagasi. Selleks kulub 3 kuni 6 tundi ja seda võib olla vaja korrata.

- Teie vere valgelibled saadetakse ära tootmiskeskusesse, et teile Tecartus't toota. Teie Tecartus'e valmistamiseks kulub tavaliselt umbes 2...3 nädalat, kuid aeg võib varieerida.

Ravimid, mida manustatakse enne ravi Tecartus'ega

Mõni päev enne seda, kui saate Tecartus't, antakse teile lümfotsüütide sisaldust vähendavat keemiaravi, mis võimaldab Tecartus'es sisalduvatel muudetud vere valgelibledel teie kehas paljuneda, kui ravim teile manustatakse.

30 kuni 60 minutit enne seda, kui teile manustatakse Tecartus't, võidakse teile anda muid ravimeid. See aitab ära hoida infusioonireaktsioone ja palavikku. Need muud ravimid võivad olla:

- paratsetamool;
- antihistamiin, nagu difenhüdramiin.

Kuidas teile Tecartus't manustatakse

Tecartus't manustab teile alati arst kvalifitseeritud ravikeskuses.

- Tecartus't manustatakse ühekordse annusena.
- Teie arst või meditsiiniõde manustab teile Tecartus'e umbes 30 minuti jooksul teie veeni paigaldatud kateetri kaudu (*intravenoosne infusioon*).
- Tecartus on teie vere valgeliblede geneetiliselt muundatud versioon. Teie ravi käsitsev tervishoiutöötaja võtab seetõttu kasutusele sobivad ettevaatusabinõud (kannab kindaid ja kaitseprille), et vältida võimalikku nakkushaiguste ülekannet, ning järgib kohalikke inimpäritolu jäätmematerjalide käitlemise nõudeid, et puhastada või kõrvaldada kõik sellega kokkupuutunud materjalid.

Pärast seda, kui teile Tecartus't antakse

- Te peate jääma haigla lähedusse, kus teid raviti, vähemalt 4 nädalaks pärast ravi alustamist Tecartus'ega. Teie arst soovib teil pöörduda haiglasse iga päev vähemalt 10 päeva jooksul või jääda haiglasse ööpäevaringselt esimese 10 päeva jooksul pärast ravi alustamist Tecartus'ega. Nii saab arst kontrollida, kas ravi mõjub, ja teid aidata, kui teil tekib kõrvaltoimeid.

Visiitide vahelejäamise korral helistage oma arstile või oma ravikeskusesse võimalikult ruttu, et leppida kokku uus visiidiaeg.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Ärge püüdke oma kõrvaltoimeid ise ravida.

Tecartus võib põhjustada kõrvaltoimeid, mis võivad olla rasked või eluohtlikud. **Minge kohe arsti juurde**, kui teil tekib pärast Tecartus'e infusiooni mõni järgmistest kõrvaltoimetest.

Väga sage: võivad esineda rohkem kui 1-l inimesel 10-st

- Palavik, külmavärinad, vererõhu langus, mis võib põhjustada selliseid haigusnähte nagu pearinglus, peapööritus, vedelik kopsudes, mis võivad olla rasked ja lõppeda surmaga (kõik *tsütokiinide vabanemise sündroomiks* nimetatava seisundi haigustunnused).
- Teadvusekaotus või teadvuse taseme langus, ajufunktsiooni häiretest tingitud segasus või mälukaotus, kõnehäired või ebaselge kõne, tahtmatu värisemine (*treemor*), krambid (krambihood), äkiline segasus erutusega, desorientatsioon, hallutsinatsioonid või ärrituvus (*deliirium*).
- Palavik ja külmavärinad, mis võivad olla infektsiooni tunnused.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Muud kõrvaltoimed on loetletud allpool. Kui need kõrvaltoimed muutuvad raskeks või tõsiseks, rääkige sellest kohe oma arstile.

Väga sage: võivad esineda rohkem kui 1-l inimesel 10-st

- Ebanormaalselt väike valgeliblede arv, mis võib suurendada teie infektsiooniriski.
- Vere hüübimist soodustavate rakkude vähesus (*trombotsütopeenia*): sümptomid võivad olla liigne või pikaajaline verejooks või verevalumid.
- Kõrge vererõhk.
- Punaste vereliblede (rakud, mis kannavad hapnikku) arvu vähenemine: haigusnähud võivad hõlmata äärmist väsimust koos energia kadumisega.
- Äärmine väsimus.
- Kiire või aeglane südamerütm.
- Hapnikutaseme langus kehakudedes: haigusnähtudeks võivad olla nahavärvuse muutused, segasus, kiire hingamine.
- Õhupuudus, köha.
- Liigne verejooks.
- Iiveldus, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhuvalu, oksendamine.
- Lihasvalu, liigesevalu, luuvalu, valu jäsemetes.
- Energia või jõu puudumine, lihasnõrkus, liikumisraskused, lihasspasmid.
- Peavalu.
- Neeruprobleemid, mille tõttu keha hoiab vedelikku kinni, vedelike kogunemine koesse (tursed), mis võib põhjustada kehakaalu tõusu ja hingamisraskusi.
- Vereanalüüsides täheldatav kusihappe ja suhkru (*glükoosi*) kõrge tase.
- Madal naatriumi-, magneesiumi-, fosfaadi-, kaaliumi- või kaltsiumisisaldus vereanalüüsides.
- Söögiisu vähenemine, suu valulikkus.
- Unehäired, ärevus.
- Jäsemete turse, vedelik kopsude ümber (*pleuraefusioon*).
- Nahalööve või nahaprobleemid.
- Madal immunoglobuliinide sisaldus vereanalüüsis, mis võib põhjustada infektsioone.
- Vereanalüüsides täheldatav maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.
- Närvivalu.

Sage: võivad esineda kuni 1-l inimesel 10-st

- Madal albumiinisaldus vereanalüüsides.
- Kõrge bilirubiinisaldus vereanalüüsides.
- Ebaregulaarne südamerütm (*arütmia*).
- Kontrolli kadumine kehaliigutuste üle.
- Suukuivus, dehüdratsioon, neelamisraskused.
- Vähenenud uriini eritumine (ülalkirjeldatud neeruprobleemide tõttu).
- Hingeldus (*hingamispuudulikkus*).
- Hingamisraskused, mistõttu ei saa rääkida täislausetes, köha kopsudes esineva vedeliku tõttu.
- Rõhu tõus kolju sees.
- Verehüübed: haigusnähtudeks võivad olla valu rinnus või ülaseljas, hingamisraskused, vere kõhimine või valukrambid, ühe jala turse, soe ja tumenenud nahk valuliku piirkonna ümber.
- Verehüüvete moodustumisvõime muutus (*koagulopaatia*): haigusnähtudeks võivad olla liigne või pikaajaline verejooks või verevalumid.
- Nägemise muutused, mis raskendavad asjade nägemist (*nägemiskahjustus*).
- Ülitundlikkus: sellised haigusnähud nagu lööve, nõgestõbi, sügelus, turse ja anafülaksia.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tecartus't säilitada

Järgmine teave on ainult arstidele:

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja infusioonikotil pärast „Kõlblik kuni:“ kuupäeva.

Hoida külmutatult vedela lämmastiku aurufaasis $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$, kuni sulatatakse enne kasutamist. Uuesti mitte külmutada.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tecartus sisaldab

Toimeaineks on breksukaptageenautoleutseel ($0,4 - 2 \times 10^8$ rakku infusioonidispersioonis). Üks patsiendispetsiifiline infusioonikott sisaldab anti-CD19 CAR-positiivsete elujõuliste T-rakkude dispersiooni umbes 68 ml-s sihtannusega 2×10^6 anti-CD19 CAR-positiivset elujõulist T-rakku/kg mantelrakulise lümfoomiga patsientidel ja sihtannusega 1×10^6 anti-CD19 CAR-positiivset elujõulist T-rakku/kg B-rakulise ägeda lümfoblastse leukeemiaga patsientidel.

Teised koostisosad (abiained) on: Cryostor CS10 (sisaldab DMSO-d), naatriumkloriid, humaanalbumiin. Vt lõik 2, „Tecartus sisaldab naatriumi, dimetüülsulfoksiidi (DMSO) ja gentamütsiinijääke“.

See ravim sisaldab geneetiliselte modifitseeritud inimese vererakke.

Kuidas Tecartus välja näeb ja pakendi sisu

Tecartus on läbipaistev kuni läbipaistmatu, valge kuni punane infusioonidispersioon, mis tarnitakse infusioonikotis, mis on eraldi pakitud metallist kassetti. Üks infusioonikott sisaldab umbes 68 ml rakudispersiooni.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heaksiidu.

See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

<----->

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

On oluline, et loeksite enne Tecartus'e manustamist läbi kogu käesoleva protseduuri tutvustuse.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist järgitavad ettevaatusabinõud

Tecartus't peab raviasutuses transportima suletud, purunemis- ja lekkekindlates mahutites.

See ravimpreparaat sisaldab inimese vererakke. Tecartus't käsitlevad tervishoiutöötajad peavad rakendama asjakohaseid ettevaatusabinõusid (kandma kindaid ja kaitseprille), et vältida nakkushaiguste võimalikku edasikandumist.

Tecartus'ega potentsiaalselt kokkupuutunud tööpinnad ja materjalid tuleb saastest puhastada sobiva desinfitseerimisvahendiga.

Ettevalmistused enne manustamist

- Veenduge, et patsiendi isik (ID) vastaks Tecartus'e metallkassetil olevatele patsiendi andmetele.
- Tecartus'e infusioonikotti ei tohi metallkassetist eemaldada, kui patsiendispetsiifilisel etiketil olev teave ei vasta konkreetse patsiendi andmetele.
- Kui patsiendi ID on saanud kinnitust, võtke infusioonikott metallkassetist välja.
- Kontrollige, et metallkasseti etiketil olev patsiendi teave vastab koti etiketil olevale.
- Enne sulatamist kontrollige, et infusioonikott oleks terve. Kui kott on kahjustatud, järgige kohalikke nõudeid inimpäritolu jäätmematerjalide käitlemise kohta (või võtke kohe ühendust Kite'iga).

Sulatamine

- Asetage infusioonikott teise koti sisse.
- Sulatage Tecartus temperatuuril umbes 37 °C, kasutades vesivanni või kuivsulatusmeetodit, kuni infusioonikotis ei ole nähtavat jääd. Segage koti sisu liigutades kotti õrnalt rakulise materjali klompide lagundamiseks. Kui rakuklombid on endiselt näha, jätkake õrnalt koti sisu segamist. Väikesed rakulise materjali klombid peaksid kergesti infusioonikoti käte vahel liigutamise järel lagunema. Tecartus't ei tohi enne infusiooni pesta, tsentrifuugida ja/või uuesti suspenderida uues kandaines. Sulatamiseks kulub umbes 3 kuni 5 minutit.
- Pärast sulatamist on Tecartus stabiilne toatemperatuuril (20 °C...25 °C) kuni 3 tundi. Infusioon peab siiski algama 30 minuti jooksul pärast sulatamist.

ÄRGE kasutage leukotsüütide eemaldamise filtrit.

Manustamine

- Ravimit peab (peavad) manustama kvalifitseeritud ravikeskuses hematoloogiliste pahaloomuliste kasvajate ravivõimega arst(id), kes on saanud väljaõppe patsiendile Tecartus'e manustamise ja ravi alal.
- Veenduge, et enne infusiooni ja taastumisperioodil on olemas vähemalt üks annus totalsilizumabi patsiendi kohta ja erakorralised abivahendid. Haiglatel ja nendega seotud keskustel peab olema juurdepääs täiendavale totalsilizumabi annusele 8 tunni jooksul pärast iga eelmist annust. Erandjuhul, kui totalsilizumab ei ole Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus märgitud tarneraskuse korral kättesaadav, peab keskus tagama totalsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed ravimid CRS-i raviks.
- Patsiendi isik peab vastama infusioonikotil olevatele patsiendi isikuandmetele.
- Tecartus on ette nähtud ainult autoloogiliseks kasutamiseks.
- Tecartus't peab manustama intravenoosse infusioonina, kasutades lateksivaba intravenoosset süsteemi ilma leukotsüüte vähendava filtrita 30 minuti jooksul kas isevoolu või peristaltilise pumba abil.
- Infusiooni ajal liigutage rakkude klompumise vältimiseks õrnalt kotti. Infusioonikoti kogu sisu tuleb infundeerida.
- Voolikute eeltäitmiseks enne infusiooni ja järgneva loputamiseks peab kasutama steriilset 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust (0,154 mmol naatriumi/ml). Kui Tecartus'e kogu maht on infundeeritud, peab infusioonikotti loputama 10...30 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega, kasutades selles tagurpidi eeltäitmist, et patsiendile oleks infundeeritud võimalikult palju rakke.

Ettevaatusabinõud kasutamata jäänud ravimi hävitamisel

Kogu kasutamata ravimit ja jäätmematerjali, mis on olnud kontaktis Tecartus'ega (tahked ja vedelad jäätmel) peab käitlema ja hävitama kui potentsiaalselt nakkusohvlikke jäätmel, järgides kohalikke inimpritolu materjalide käitlemise nõudeid.

Juhuslik kokkupuude

Juhusliku kokkupuute korral peab järgima kohalikke inimpritolu materjalide käitlemise nõudeid, mis võivad hõlmata saastunud naha pesemist ja rõivaste eemaldamist. Tecartus'ega potentsiaalselt kokkupuutunud tööpinnad ja materjalid tuleb saastest puhastada sobiva desinfitseerimisvahendiga.

IV LISA

**EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD JÄRELDUSED ÜHE AASTA PIKKUSE
MÜÜGIKAITSE TAOTLUSE KOHTA**

Euroopa Raviameti järeldused:

- **Ühe aasta pikkune müügikaitse**

Inimravimite komitee vaatas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 14 lõike 11 sätteid arvesse võttes läbi müügiloa hoidja esitatud andmed ning leiab, et uus näidustus lisab olulist kliinilist kasulikkust võrreldes olemasoleva raviga, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruandes.