

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tecartus 0,4 – 2×10^8 solua infuusioneste, dispersio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

Tecartus (breksukabtageniautoleuseeli) on T-soluja sisältävä geenimuunneltu autologinen solupohjainen tuote. T-solut on transduoitu *ex vivo* käyttämällä retrovirusvektoria, joka ilmentää CD19-molekyylisiin sitoutuvaa kimeeristä antigeenireseptoria (CAR), joka muodostuu hiiren CD19-vasta-aineen yksiketjuisesta vaihtelevasta fragmentista (scFv), joka on sitoutunut CD28-kostimulaattoridomeeniin ja CD3-zeeta-signaalintidomeeniin.

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Manttelisolulyymfooma

Yhdessä potilaskohtaisessa Tecartus-valmistetta sisältävässä infuusiopussissa on breksukabtageniautoleuseelia erän mukaan määritetyllä autologisten T-solujen pitoisuudella. T-solut on geenimuunneltu siten, että ne ilmentävät CD19-molekyylisiin sitoutuvaa kimeeristä antigeenireseptoria (CAR-positiivisia elinkelpoisia T-soluja). Lääkevalmiste on pakattu yhteen infuusiopussiin, joka sisältää kaiken kaikkiaan soludispersiota infuusiota varten tavoiteannoksella 2×10^6 CD19-CAR-positiivista elinkelpoista T-solua/painokilo (vaihteluväli: 1×10^6 – 2×10^6 solua/kg), kuitenkin enintään 2×10^8 CD19-CAR-positiivista elinkelpoista T-solua suspendoituna Cryostor CS10 -liuokseen.

Yksi infuusiopussi sisältää noin 68 ml infuusiodispersiota.

Akuutti lymfoblastinen leukemia

Yhdessä potilaskohtaisessa Tecartus-valmistetta sisältävässä infuusiopussissa on breksukabtageniautoleuseelia erän mukaan määritetyllä autologisten T-solujen pitoisuudella. T-solut on geenimuunneltu siten, että ne ilmentävät CD19-molekyylisiin sitoutuvaa kimeeristä antigeenireseptoria (CAR-positiivisia elinkelpoisia T-soluja). Lääkevalmiste on pakattu yhteen infuusiopussiin, joka sisältää kaiken kaikkiaan soludispersiota infuusiota varten tavoiteannoksella 1×10^6 CD19-CAR-positiivista elinkelpoista T-solua painokiloa kohti, kuitenkin enintään 1×10^8 CD19-CAR-positiivista elinkelpoista T-solua suspendoituna Cryostor CS10 -liuokseen.

Yksi infuusiopussi sisältää noin 68 ml infuusiodispersiota.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 300 mg natriumia.

Yksi annos sisältää 0,05 ml dimetyylisulfoksidia (DMSO) yhtä millilitraa Tecartus-valmistetta kohden.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, dispersio.

Kirkas tai läpinäkymätön, valkoinen tai punainen dispersio.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Manttelisolulymfooma

Tecartus on tarkoitettu aikuisille potilaille uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman manttelisolulymfooman (MCL) hoitoon kahden tai useamman systeemistä hoitoa, mukaan lukien Brutonin tyrosiinikinaasin (BTK) estäjää, sisältäneen hoitolinjan jälkeen.

Akuutti lymfoblastinen leukemia

Tecartus on tarkoitettu vähintään 26-vuotiaille aikuisille potilaille uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman prekursori-B-solujen akuutin lymfoblastisen leukemian (ALL) hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Tecartus täytyy antaa pätevässä kliinisessä hoitokeskuksessa. Sen saa antaa lääkäri, joka on perehtynyt hematologisten syöpien hoitoon ja saanut koulutuksen Tecartus-valmisteen antamiseen ja sillä hoidettujen potilaiden hoitamiseen. Ennen infuusiota täytyy olla ainakin yksi annos tosilitsumabia ja akuuttihoitovälineistö käytettävissä sytokiinien vapautumisoireyhtymän (*cytokine release syndrome*, CRS) varalta. Pätevällä hoitokeskuksella täytyy olla käytettävissä lisäannos tosilitsumabia 8 tunnin kuluessa edellisen annoksen antamisesta. Poikkeustapauksessa, jossa tosilitsumabia ei ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa mainitun saatavuushäiriön takia, ennen infuusiota täytyy olla käytettävissä sopivia vaihtoehtoisia keinoja sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon tosilitsumabin sijaan.

Annostus

Tecartus on tarkoitettu vain autologiseen käyttöön (ks. kohta 4.4).

Manttelisolulymfooma

Hoito koostuu infuusioidispersioita kerta-annoksesta, jossa on CAR-positiivisia elinkelpoisia T-soluja yhdessä säiliössä. Tavoiteannos on 2×10^6 CAR-positiivista elinkelpoista T-solua painokiloa kohti (vaihteluväli: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ solua/kg), ja enimmäismäärä on vähintään 100 kg painaville potilaille 2×10^8 CAR-positiivista elinkelpoista T-solua.

Manttelisolulymfooman hoitoon tarkoitettu Tecartus-infuusio on suositeltavaa antaa 3–14 vuorokauden kuluttua lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoidon päättymisestä. Hoidon saatavuus täytyy varmistaa ennen lymfosyyttejä poistavaa hoitoa.

Manttelisolulymfoomapotilaiden esihoito (lymfosyyttejä poistava solunsalpaajahoido)

- Lymfosyyttejä poistava solunsalpaajahoido, jonka muodostavat syklofosfamidi 500 mg/m^2 ja fludarabiini 30 mg/m^2 , on annettava ennen Tecartus-infuusiota. Suositeltavia ajankohtia ovat 5., 4. ja 3. päivä ennen Tecartus-infuusiota.

Akuutti lymfoblastinen leukemia

Hoito koostuu infusiodispersion kerta-annoksesta, jossa on CAR-positiivisia elinkelpoisia T-soluja yhdessä säiliössä. Tavoiteannos on 1×10^6 CAR-positiivista elinkelpoista T-solua painokiloa kohti, ja enimmäisannos on vähintään 100 kg painaville potilaille 1×10^8 CAR-positiivista elinkelpoista T-solua.

ALL-potilaiden hoitoon tarkoitettu Tecartus-infuusio on suositeltavaa antaa 2–14 vuorokauden kuluttua lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoiton päättymisestä. Hoidon saatavuus täytyy varmistaa ennen lymfosyyttejä poistavaa hoitoa.

ALL-potilaiden esihoito (lymfosyyttejä poistava solunsalpaajahoito)

Lymfosyyttejä poistava solunsalpaajahoito, johon kuuluu 60 minuutin aikana annettava syklofosfamidiannos 900 mg/m^2 , on annettava ennen Tecartus-infusiota. Suositeltava ajankohta on 2. päivänä ennen Tecartus-infusiota. 30 minuutin aikana annettava fludarabiini 25 mg/m^2 on annettava ennen Tecartus-infusiota. Suositeltavia ajankohtia ovat 4., 3. ja 2. päivä ennen Tecartus-infusiota.

Manttelisolulymfooma ja akuutti lymfoblastinen leukemia

Esilääkitys

- Mahdollisten akuuttien infuusioreaktioiden vähentämiseksi potilaille suositellaan esilääkityksenä parasetamolia 500 – 1 000 mg suun kautta ja difenhydramiinia 12,5–25 mg laskimoon tai suun kautta (tai vastaava lääkitys) noin 1 tunti ennen infusiota.
- Systemisten kortikosteroidien profylaktista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Seuranta ennen infusiota

- Joillakin riskialttiilla potilasryhmillä Tecartus-infuusion lykkääminen saattaa olla aiheellista (ks. kohta 4.4 – Syitä hoidon lykkäämiseen).

Seuranta infuusion jälkeen

- Potilasta on tarkkailtava infuusion jälkeen päivittäin ensimmäisten 10 vuorokauden ajan mahdollisen sytokiinien vapautumisoireyhtymän, neurologisten tapahtumien ja muiden toksisuuksien merkkien ja oireiden varalta. Lääkärin on harkittava sairaalahoitoa infuusion jälkeisten 10 vuorokauden ajaksi tai sytokiinien vapautumisoireyhtymän ja/tai neurologisten tapahtumien ensimmäisten merkkien tai oireiden ilmaantuessa.
- Infuusion jälkeisten 10 vuorokauden jälkeen potilasta on tarkkailtava lääkärin harkinnan mukaan.
- Potilasta on neuvottava pysyttelemään pätevän kliinisen hoitokeskuksen läheisyydessä (enintään 2 tunnin matkan päässä) vähintään 4 viikon ajan infuusion jälkeen.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen vähintään 65-vuotiailla potilailla.

Hepatiitti B -viruksen (HBV), hepatiitti C -viruksen (HCV) tai ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) suhteen seroposiitiviset potilaat

Kokemusta ei ole Tecartus-valmisteen valmistuksesta potilaille, joilla on positiivinen HIV-testitulos tai aktiivinen HBV- tai HCV-infektio. Näin ollen hyöty-riskisuhdetta tässä potilasryhmässä ei ole vielä varmistettu.

Pediatriiset potilaat

Tecartus-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Tecartus-valmisteen saa antaa vain laskimoon.

Tecartus-valmistetta ei saa säteilyttää. Valkosoluja poistavaa suodatinta EI saa käyttää.

Ennen infuusion antamista on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa Tecartus-infusiopussissa ja kotelossa olevia yksilöiviä potilastietoja.

Anto

- Valkosoluja poistavaa suodatinta ei saa käyttää.
- Tosilitsumabia ja ensiapuvälineitä on oltava saatavilla ennen infuusion antamista ja seurantajakson aikana. Poikkeustapauksessa, jossa tosilitsumabia ei ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa mainitun saatavuushäiriön takia, ennen infuusiota täytyy olla käytettävissä sopivia vaihtoehtoisia keinoja sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon tosilitsumabin sijaan.
- Vain autologiseen käyttöön. Varmista, että potilastunnus vastaa Tecartus-pussissa olevia potilaan tunnistetietoja.
- Kun infusioletku on esitäytetty, anna Tecartus-pussin koko sisältö infuusiona 30 minuutin kuluessa joko painovoiman avulla tai peristalttisella pumpulla.

Ks. kohdasta 6.6 yksityiskohtaiset ohjeet Tecartus-valmisteen valmistelusta, annosta ja tilanteista, joissa lääkevalmisteelle on altistuttu tahattomasti, sekä Tecartus-valmisteen hävittämisestä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoidon vasta-aiheet täytyy ottaa huomioon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Solupohjaisia pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä (ATMP) koskevia jäljitettävyyysvaatimuksia on noudatettava. Jäljitettävyyden varmistamiseksi valmisteen nimi, eränumero ja hoidettavan potilaan nimi on säilytettävä 30 vuoden ajan.

Autologinen käyttö

Tecartus on tarkoitettu ainoastaan autologiseen käyttöön, eikä sitä saa missään tilanteessa antaa muille potilaille. Ennen infuusiota on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa Tecartus-infusiopussissa ja kotelossa olevia potilaan tunnistetietoja. Älä anna Tecartus-infuusiota, jos potilaskohtaisen kotelon etiketin tiedot eivät vastaa kyseisen potilaan henkilöllisyyttä.

Yleistä

Lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoidon varoitukset ja varotoimet täytyy ottaa huomioon.

Seuranta infuusion jälkeen

Potilasta on tarkkailtava infuusion jälkeen päivittäin ensimmäisten 10 vuorokauden ajan mahdollisen sytokiinien vapautumisoireyhtymän, neurologisten tapahtumien ja muiden toksisuuksien merkkien ja oireiden varalta. Lääkäriin on harkittava sairaalahoitoa infuusion jälkeisten 10 vuorokauden ajaksi tai sytokiinien vapautumisoireyhtymän ja/tai neurologisten tapahtumien ensimmäisten merkkien tai

oireiden ilmaantua. Infuusion jälkeisten 10 vuorokauden jälkeen potilasta on tarkkailtava lääkärin harkinnan mukaan.

Neuvo potilaita pysymään pätevän klinisen hoitokeskuksen läheisyydessä vähintään 4 viikon ajan infuusion jälkeen ja hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos heillä ilmenee sytokiinien vapautumisoireyhtymän merkkejä tai oireita tai neurologisia häiriöitä. Peruselintoimintojen ja elinten toiminnan tarkkailua on harkittava reaktion vaikeusasteen mukaan.

Syitä hoidon lykkäämiseen

Tecartus-hoitoon liittyvien riskien vuoksi infuusiota on lykättävä, jos potilaalla on jokin seuraavista tiloista:

- korjautumattomat vakavat häiriöt (etenkin keuhkoihin tai sydämeen liittyvät reaktiot tai matala verenpaine), mukaan lukien aiemmista solunsalpaajahoidoista johtuvat
- aktiivinen hallitsematon infektio tai tulehdussairaus
- aktiivinen käänneishyljintä (GvHD).

Joissakin tapauksissa hoitoa voidaan joutua siirtämään lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoidon jälkeen. Jos infuusio siirretään yli 2 viikon päähän siitä, kun potilas on saanut lymfosyyttejä poistavaa solunsalpaajahoidoa, lymfosyyttejä poistava solunsalpaajahoido on annettava uudelleen (ks. kohta 4.2).

Serologiset tutkimukset

HBV-, HCV- ja HIV-seulonta on tehtävä ennen solujen keräämistä Tecartus-valmisteen valmistusta varten (ks. kohta 4.2).

Veren, elinten, kudosten ja solujen luovutus

Tecartus-hoitoa saaneet potilaat eivät saa luovuttaa verta, elimiä, kudoksia tai soluja transplantaatiota varten.

Aktiivinen keskushermoston lymfooma

Tämän lääkevalmisteen käytöstä ei ole kokemusta potilailla, joilla on aktiivinen keskushermoston lymfooma (määritelmänä kuvantamalla varmistetut aivometastaasit). Tecartus-valmisteella hoidettiin akuuttia lymfoblastista leukemiaa sairastavia oireettomia potilaita, joilla oli enintään CNS 2 -luokan tauti (määritelmänä valkosolujen määrä aivo-selkäydinnesteessä $< 5/\mu\text{l}$ sekä lymfoblastien esiintyminen) ilman kliinisesti todettuja neurologisia muutoksia. Tästä potilasryhmästä on kuitenkin saatavilla niukasti tietoa. Näin ollen Tecartus-valmisteen hyöty-riskisuhdetta näissä potilasryhmissä ei ole varmistettu.

Samanaikaiset sairaudet

Potilaita, joilla oli aiempi tai aktiivinen keskushermostoon liittyvä häiriö tai riittämätön munuaisten, maksan, keuhkojen tai sydämen toiminta, ei otettu mukaan tutkimuksiin. Nämä potilaat ovat todennäköisesti alttiimpia jäljempänä kuvatuille häiriöille ja tarvitsevat erityishuomiota.

Sytokiinien vapautumisoireyhtymä

Lähes kaikilla potilailla ilmeni jonkinasteinen sytokiinien vapautumisoireyhtymä. Vaikeaa sytokiinien vapautumisoireyhtymää, joka voi johtaa kuolemaan, havaittiin Tecartus-hoidon yhteydessä, ja mediaaniaika sen ilmaantumiseen oli 3 vuorokautta (vaihteluväli: 1–13 vuorokautta). Potilaita on seurattava tarkkaan näiden tapahtumien merkkien ja oireiden, kuten korkean kuumeen, hypotension, hypoksian, vilunväreiden, takykardian ja päänsäryn, varalta (ks. kohta 4.8). Sytokiinien vapautumisoireyhtymää on hoidettava lääkärin harkinnan mukaan ja potilaan kliinisten oireiden perusteella noudattaen taulukossa 1 esitettyä sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoalgoritmia.

Sytokiinien vapautumisoireyhtymän diagnoosi edellyttää systeemisen tulehdusreaktion vaihtoehtoisten aiheuttajien, kuten infektioiden, poissulkemista.

Tecartus-valmisteeseen liittyvän sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoito

Ennen Tecartus-infuusiota täytyy varmistaa, että hoitokeskuksessa on käytettävissä potilasta kohti ainakin yksi annos tosilitsumabia, joka on interleukiini 6 (IL-6) -reseptorin estäjä. Pätevällä hoitokeskuksella täytyy olla käytettävissä lisäannos tosilitsumabia 8 tunnin kuluessa edellisen annoksen antamisesta. Poikkeustapauksessa, jossa tosilitsumabia ei ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa mainitun saatavuushäiriön takia, hoitokeskuksella on oltava käytettävissä sopivia vaihtoehtoisia keinoja sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon tosilitsumabin sijaan.

Tecartus-valmistetta saaneilla potilailla ilmenevien sytokiinien vapautumisoireyhtymän joidenkin oireiden lievittämiseen on kehitetty hoitoalgoritmeja. Niihin kuuluu tosilitsumabin tai tosilitsumabin ja kortikosteroidien käyttö, kuten taulukossa 1 on kuvattu. Potilasta, jolla ilmenee vähintään vaikeusasteen 2 sytokiinien vapautumisoireyhtymä (esim. hypotensio, reagoimattomuus nesteisiin tai hypoksia, joka edellyttää lisähapen antoa), on tarkkailtava jatkuvalla sydäntelemetrialla ja pulssioksimetrialla. Jos potilaalla ilmenee vaikea-asteinen sytokiinien vapautumisoireyhtymä, on harkittava sydämen kaikukuvausta sydämen toiminnan arvioimiseksi. Vaikea-asteisen tai hengenvaarallisen sytokiinien vapautumisoireyhtymän tapauksessa on harkittava tukihoitoa tehohoitoyksikössä.

Sytokiinien vapautumisoireyhtymän tiedetään liittyvän pääte-elinten (kuten maksan, munuaisten, sydämen ja keuhkojen) toimintahäiriöihin. Lisäksi sytokiinien vapautumisoireyhtymän yhteydessä voi esiintyä eri elimiin liittyvien perussairauksien pahenemista. Potilasta, jolla on lääketieteellisesti merkittävä sydämen toimintahäiriö, on hoidettava tehohoitostandardien ja -toimenpiteiden mukaisesti. Mm. sydämen kaikukuvausta on harkittava. Joissakin tapauksissa sytokiinien vapautumisoireyhtymän yhteydessä voi esiintyä makrofagiaktivaatio-oireyhtymää (MAS) ja hemofagosyyttistä lymfohistiosytoosia (HLH).

Potilaan tutkimista hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin tai makrofagiaktivaatio-oireyhtymän (HLH/MAS) varalta on harkittava, jos potilaalla on vaikea tai hoitoihin reagoimaton sytokiinien vapautumisoireyhtymä.

Tecartus monistuu ja säilyy elimistössä tosilitsumabin ja kortikosteroidien annon jälkeen. Tuumorinekroositekijän (TNF) antagonisteja ei suositella Tecartus-valmisteeseen liittyvän sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoidossa.

Taulukko 1 Sytokiinien vapautumisoireyhtymän vaikeusasteen määrittäminen ja hoito-ohjeet

Sytokiinien vapautumisoireyhtymän vaikeusaste (a)	Tosilitsumabi	Kortikosteroidit
Aste 1 Oireet edellyttävät vain oireenmukaista hoitoa (esim. kuume, pahoinvointi, uupumus, päänsärky, lihassärky, huonovointisuus).	Jos oireet eivät ole alkaneet parantua 24 tunnin kuluttua, anna tosilitsumabia 8 mg/kg laskimoon 1 tunnin kuluessa (annos enintään 800 mg).	N/A

Sytokiinien vapautumisoireyhtymän vaikeusaste (a)	Tosilitsumabi	Kortikosteroidit
<p>Aste 2 Oireet edellyttävät kohtalaista interventiota ja siihen saadaan vaste. Hapentarve alle 40 % (FiO₂) tai hypotensio, joka reagoi nestehoitoon tai hoitoon yhdellä pieniannoksella vasopressorilla, tai vaikeusasteen 2 elintoksisuus (b).</p>	<p>Anna tosilitsumabia (c) 8 mg/kg laskimoon 1 tunnin kuluessa (annos enintään 800 mg). Toista tosilitsumabin anto 8 tunnin välein tarvittaessa, jos laskimonsisäiseen nestehoitoon tai lisähapen lisäämiseen ei saada vastetta. Anna enintään 3 annosta 24 tunnin aikana; yhteensä enintään 4 annosta, ellei sytokiinien vapautumisoireyhtymän merkeissä ja oireissa tapahdu kliinistä paranemista, tai jos toisella tai sitä seuraavilla tosilitsumabiannoksilla ei saavuteta hoitovastetta, harkitse vaihtoehtoisia toimenpiteitä sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon. Jos paranemista ilmenee, lopeta tosilitsumabin anto.</p>	<p>Jos 24 tunnin kuluessa tosilitsumabin antamisen aloittamisesta ei ilmene paranemista, hoida vaikeusasteen 3 mukaisesti. Jos paranemista ilmenee, vähennä asteittain kortikosteroidien käyttöä ja hoida vaikeusasteen 1 mukaisesti.</p>
<p>Aste 3 Oireet edellyttävät aggressiivista interventiota ja siihen saadaan vaste. Hapentarve vähintään 40 % (FiO₂) tai hypotensio, joka edellyttää hoitoa suuriannoksella vasopressorilla tai useilla vasopressoreilla, tai vaikeusasteen 3 elintoksisuus tai vaikeusasteen 4 transaminaasipitoisuuksien suureneminen.</p>	<p>Asteen 2 mukaisesti</p>	<p>Anna metyyliiprednisolonia 1 mg/kg laskimoon kaksi kertaa vuorokaudessa tai vastaava annos deksametasonia (esim. 10 mg laskimoon 6 tunnin välein), kunnes oireet asteen 1 mukaisia. Vähennä sitten asteittain kortikosteroidien käyttöä. Jos paranemista ilmenee, hoida vaikeusasteen 2 mukaisesti. Jos paranemista ei ilmene, hoida vaikeusasteen 4 mukaisesti.</p>
<p>Aste 4 Hengenvaaralliset oireet. Edellyttää hengityslaitteen käyttöä tai jatkuvaa venovenosista hemodialyysia tai vaikeusasteen 4 elintoksisuus (transaminaasipitoisuuksien suurenemista lukuun ottamatta).</p>	<p>Asteen 2 mukaisesti</p>	<p>Anna metyyliiprednisolonia 1 000 mg laskimoon vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan. Jos paranemista ilmenee, vähennä asteittain kortikosteroidien käyttöä ja hoida vaikeusasteen 3 mukaisesti. Jos paranemista ei ilmene, harkitse vaihtoehtoisia immuunialpajia.</p>

N/A = ei saatavilla / ei oleellinen

(a) Lee ym. 2014.

(b) Ks. taulukosta 2 neurologisten hättävien vaikutusten hoito.

(c) Ks. lisätietoja tosilitsumabin valmisteyhteenvedosta.

Neurologiset hättävien vaikutukset

Tecartus-hoitoa saaneilla potilailla on havaittu vaikeita neurologisia hättävien vaikutuksia, joita kutsutaan myös immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyväksi neurotoksisuusoireyhtymäksi (ICANS). Nämä hättävien vaikutukset voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan. Mediaaniaika niiden ilmaantumiseen oli 7 vuorokautta (vaihteluväli: 1–262 vuorokautta) Tecartus-infuusion jälkeen (ks. kohta 4.8).

Potilasta, jolla ilmenee vähintään vaikeusasteen 2 neurologista toksisuutta / ICANS, on tarkkailtava jatkuvalla sydäntelemetrialla ja pulssioksimetrialla. Jos potilaalla ilmenee vaikea-asteinen tai hengenvaarallinen neurologinen toksisuus / ICANS, annetaan tukihoitoa tehohoitoyksikössä.

Vähintään vaikeusasteen 2 haittavaikutusten hoitoon on harkittava väsyttämättömiä epilepsialääkkeitä kliinisen tarpeen mukaan. Tecartus-valmistetta saaneilla potilailla ilmenevien neurologisten haittavaikutusten lievittämiseen on kehitetty hoitoalgoritmeja. Niihin kuuluu tosilitsumabin (jos potilaalla on samanaikaisesti sytokiinien vapautumisoireyhtymä) ja/tai kortikosteroidien käyttö keskivaikeiden, vaikeiden tai hengenvaarallisten neurologisten haittavaikutusten hoitoon, kuten taulukossa 2 on kuvattu.

Taulukko 2 Neurologisen haittavaikutuksen / ICANS:n vaikeusasteen määrittäminen ja hoito-ohjeet

Arvioitu vaikeusaste	Samanaikainen sytokiinien vapautumisoireyhtymä	Ei samanaikaista sytokiinien vapautumisoireyhtymää
Aste 2	<p>Anna tosilitsumabia taulukon 1 mukaisesti vaikeusasteen 2 sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon.</p> <p>Jos paranemista ei tapahdu 24 tunnin kuluessa tosilitsumabin antamisen aloittamisesta, anna deksametasonia 10 mg laskimoon 6 tunnin välein, kunnes tapahtuman vaikeusaste on enintään 1. Vähennä sitten asteittain kortikosteroidien käyttöä.</p> <p>Jos paranemista ilmenee, lopeta tosilitsumabin anto.</p> <p>Jos paranemista ei edelleenkaan ilmene, hoida vaikeusasteen 3 mukaisesti.</p>	<p>Anna deksametasonia 10 mg laskimoon 6 tunnin välein, kunnes tapahtuman vaikeusaste on enintään 1.</p> <p>Jos paranemista ilmenee, vähennä asteittain kortikosteroidien käyttöä.</p>
Harkitse väsyttämättömien epilepsialäkkeiden (kuten levitirasetaamin) käyttöä kohtausten ehkäisyyn.		
Aste 3	<p>Anna tosilitsumabia taulukon 1 mukaisesti vaikeusasteen 2 sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon.</p> <p>Anna lisäksi ensimmäisen tosilitsumabiannoksen kanssa deksametasonia 10 mg laskimoon ja toista annostelu 6 tunnin välein. Jatka deksametasonin käyttöä, kunnes tapahtuman vaikeusaste on enintään 1, ja vähennä sen jälkeen kortikosteroidien käyttöä asteittain.</p> <p>Jos paranemista ilmenee, lopeta tosilitsumabin anto ja hoida vaikeusasteen 2 mukaisesti.</p> <p>Jos paranemista ei edelleenkaan ilmene, hoida vaikeusasteen 4 mukaisesti.</p>	<p>Anna deksametasonia 10 mg laskimoon 6 tunnin välein.</p> <p>Jatka deksametasonin käyttöä, kunnes tapahtuman vaikeusaste on enintään 1, ja vähennä sen jälkeen kortikosteroidien käyttöä asteittain.</p> <p>Jos paranemista ei ilmene, hoida vaikeusasteen 4 mukaisesti.</p>
Harkitse väsyttämättömien epilepsialäkkeiden (kuten levitirasetaamin) käyttöä kohtausten ehkäisyyn.		
Aste 4	<p>Anna tosilitsumabia taulukon 1 mukaisesti vaikeusasteen 2 sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon.</p> <p>Anna metyyliiprednisolonia 1 000 mg laskimoon vuorokaudessa ensimmäisen tosilitsumabiannoksen kanssa ja jatka metyyliiprednisolonin annostelua 1 000 mg laskimoon vuorokaudessa vielä 2 vuorokauden ajan.</p> <p>Jos paranemista ilmenee, hoida vaikeusasteen 3 mukaisesti.</p> <p>Jos paranemista ei ilmene, harkitse vaihtoehtoisia immuunisalpaajia.</p>	<p>Anna metyyliiprednisolonia 1 000 mg laskimoon vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan.</p> <p>Jos paranemista ilmenee, hoida vaikeusasteen 3 mukaisesti.</p> <p>Jos paranemista ei ilmene, harkitse vaihtoehtoisia immuunisalpaajia.</p>
Harkitse väsyttämättömien epilepsialäkkeiden (kuten levitirasetaamin) käyttöä kohtausten ehkäisyyn.		

Infektiot ja kuumeinen neutropenia

Vakavia infektiota, jotka voivat olla hengenvaarallisia, on havaittu hyvin yleisesti Tecartus-hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8).

Potilaita on tarkkailtava infektion merkkien ja oireiden varalta ennen infuusiota, sen aikana ja sen jälkeen ja hoidettava asianmukaisesti. Profylaktisia antibiootteja on annettava hoitolaitoksen tavanomaisten ohjeiden mukaisesti.

Kuumeista neutropeniaa on havaittu potilailla Tecartus-infuusion jälkeen (ks. kohta 4.8), ja sitä voi ilmetä samanaikaisesti sytokiinien vapautumisoireyhtymän kanssa. Kuumeisen neutropenian yhteydessä potilas on tutkittava infektion varalta ja potilasta on hoidettava laajakirjoisilla antibiooteilla, nesteillä ja muulla tukihoidolla potilaan voinnin edellyttämällä tavalla.

Immunosuppressiopotilailla on raportoitu hengenvaarallisia ja kuolemaan johtaneita opportunistisia infektiota, kuten disseminoituneita sieni-infektioita ja virusten uudelleen aktivoitumista (esim. HHV-6 ja progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia). Tällaisten infektioiden mahdollisuus on otettava huomioon potilailla, joilla on neurologisia tapahtumia, ja on tehtävä asianmukainen diagnostinen arviointi.

Virusten reaktivoituminen

Virukset, kuten hepatiitti B -virus (HBV), voivat aktivoitua uudelleen potilailla, joita hoidetaan B-soluja vastaan kohdistetuilla lääkevalmisteilla, ja aktivoituminen voi johtaa fulminanttiin hepatiittiin, maksan vajaatoimintaan ja kuolemaan.

Pitkittyneet sytopeniat

Potilailla saattaa ilmetä sytopenioita useiden viikkojen ajan lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoidon ja Tecartus-infuusion jälkeen, ja heitä on hoidettava normaaliin hoito-ohjeiden mukaisesti. Tecartus-infuusion jälkeen ilmeni hyvin yleisesti vähintään vaikeusasteen 3 pitkittyneitä sytopenioita, kuten trombosytopeniaa, neutropeniaa ja anemiaa (ks. kohta 4.8). Potilaan veriarvoja on tarkkailtava Tecartus-infuusion jälkeen.

Hypogammaglobulinemia

Tecartus-hoitoa saaneilla potilailla voi ilmetä hypogammaglobulinemiaan johtavaa B-soluaplasiaa. Tecartus-valmistetta saaneilla potilailla on havaittu hyvin yleisesti hypogammaglobulinemiaa (ks. kohta 4.8). Hypogammaglobulinemia altistaa potilaan infektiolle. Immunoglobuliinipitoisuuksia on tarkkailtava Tecartus-hoidon jälkeen, ja infektiota ehkäiseviä varotoimia, antibioottiprofylaksiaa ja uusiutuviissa infektioiden immunoglobuliinikorvaushoitoa on käytettävä normaaliin hoito-ohjeiden mukaisesti.

Yliherkkyysoireet

Tecartus-valmisteen sisältämä DMSO tai gentamisiini jäännös saattaa aiheuttaa vakavia yliherkkyysoireita, kuten anafylaksiaa.

Sekundaariset syövä

Tecartus-hoitoa saaneille potilaille saattaa kehittyä sekundaarisia syöpiä. Potilaita on seurattava elinikäisesti sekundaaristen syöpien varalta. Jos potilaalle ilmaantuu sekundaarinen syöpä, ota yhteyttä lääkeyritykseen saadaksesi ohjeet siitä, miten potilasta otetaan näytteet.

Tuumorilyysioireyhtymä

Tuumorilyysioireyhtymää, joka saattaa olla vaikea-asteinen, on toisinaan havaittu. Tuumorilyysioireyhtymän riskin minimoimiseksi potilaiden, joiden virtsahappoarvo on koholla tai joilla on suuri kasvainkuorma, on saatava allopurinolia tai vaihtoehtoisia profylaksiaa ennen Tecartus-infusiota. Potilasta on tarkkailtava tuumorilyysioireyhtymän merkkien ja oireiden varalta, ja tapahtumia on hoidettava normaalien hoito-ohjeiden mukaisesti.

Aiempi kantasolusiirto (käänteishyljintä)

Hoidon antamista allogeenisen kantasolusiirron saaneille potilaille, joilla on aktiivinen akuutti tai krooninen käänteishyljintä, ei suositella, koska Tecartus saattaa pahentaa käänteishyljintää.

Aiempi CD19-vasta-ainehoito

Tecartus-valmisteen käyttöä ei suositella, jos potilaan sairaus on uusiutunut CD19-negatiivisena aiemman CD19-vasta-ainehoidon jälkeen.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää 300 mg natriumia per infusioannos, mikä vastaa 15 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Pitkäaikainen seuranta

On odotettavissa, että potilaat liitetään rekisteriin, ja heitä seurataan rekisterissä Tecartus-valmisteen pitkäaikaisen turvallisuuden ja tehon selvittämiseksi paremmin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Systeemisten kortikosteroidien profylaktinen käyttö voi muuttaa Tecartus-valmisteen vaikutusta. Systeemisten kortikosteroidien profylaktista käyttöä ennen infusiota ei siksi suositella (ks. kohta 4.2).

Kortikosteroidien anto toksisten vaikutusten hoito-ohjeiden mukaisesti ei vaikuta CAR-T-solujen ekspansioon eikä säilymiseen elimistössä.

Eläviä taudinaiheuttajia sisältävät rokotteet

Eläviä viruksia sisältävien rokotteiden käytön turvallisuutta Tecartus-hoidon aikana tai sen jälkeen ei ole tutkittu. Varotoimenä suositellaan, että eläviä viruksia sisältäviä rokotteita ei anneta ainakaan 6 viikkoon ennen lymfosyyttejä poistavaa solunsalpaajahoidoa, Tecartus-hoidon aikana eikä hoidon jälkeen ennen kuin immuniteetti on palautunut.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, täytyy tehdä raskaudesta mahdollisen raskauden selvittämiseksi ennen Tecartus-hoidon aloittamista.

Katso solunsalpaajahoidon tuotetiedoista tietoa tehokkaan ehkäisyn tarpeesta potilailla, jotka saavat lymfosyyttejä poistavaa solunsalpaajahoidoa.

Ei ole riittävästi altistusta koskevia tietoja, jotta voitaisiin antaa Tecartus-hoidon jälkeisen ehkäisyn kestoa koskevia suosituksia.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Tecartus-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tutkittu lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevilla eläinkokeilla, voiko Tecartus-valmisteen antaminen raskaana olevalle naiselle vahingoittaa sikiötä (ks. kohta 5.3).

Ei tiedetä, voiko Tecartus-valmiste siirtyä sikiöön. Jos transdusoidut solut läpäisevät istukan, ne saattavat vaikutusmekanismiin perusteella aiheuttaa sikiötoksisuutta, kuten B-lymfosytopeniaa. Siksi Tecartus-valmistetta ei suositella raskaana oleville naisille eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä ehkäisyä. Raskaana oleville naisille on kerrottava mahdollisista sikiöön kohdistuvista riskeistä. Raskaudesta Tecartus-hoidon antamisen jälkeen on keskusteltava hoitavan lääkärin kanssa.

Tecartus-hoitoa saaneen äidin vastasyntyneen lapsen immunoglobuliinipitoisuuksien ja B-solujen arviointia on harkittava.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Tecartus ihmisen rintamaitoon tai siirtyykö se imetettävään lapseen. Imettävälle naiselle on kerrottava imetettävään lapseen mahdollisesti kohdistuvasta riskistä.

Hedelmällisyys

Tecartus-valmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla kliinistä tietoa. Vaikutuksia miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu eläinkokeilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tecartus-valmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Koska neurologiset tapahtumat, mukaan lukien psyykkisen tilan muutokset tai kouristuskohtaukset, ovat mahdollisia, potilaan on vältettävä ajamista tai raskaiden tai mahdollisesti vaarallisten koneiden käyttöä vähintään 8 viikon ajan infuusion jälkeen tai kunnes neurologiset haittavaikutukset ovat hävinneet.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Manttelisolulymfooma

Tässä kohdassa kuvatut turvallisuustiedot perustuvat Tecartus-altistukseen vaiheen 2 ZUMA-2-tutkimuksessa, jossa 82 potilasta, joilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton manttelisolulymfooma, sai yhden annoksen CAR-positiivisia elinkelpoisia T-soluja (2×10^6 tai $0,5 \times 10^6$ CD19-CAR-T-solua/kg) painoon perustuvan suositellun annoksen perusteella.

Merkittävimpiä ja useimmin ilmenneitä haittavaikutuksia olivat sytokiinin vapautumisoireyhtymä (CRS) (91 %), infektiot (55 %) ja enkefalopatia (51 %).

Vakavia haittavaikutuksia ilmeni 56 %:lla potilaista. Useimmin ilmenneitä vakavia haittavaikutuksia olivat enkefalopatia (26 %), infektiot (28 %) ja sytokiinin vapautumisoireyhtymä (15 %).

Vähintään vaikeusasteen 3 haittavaikutuksia ilmeni 67 %:lla potilaista. Yleisimpiä vähintään vaikeusasteen 3 muita kuin hematologisia haittavaikutuksia olivat infektiot (34 %) ja enkefalopatia (24 %). Yleisimpiä vähintään vaikeusasteen 3 hematologisia haittavaikutuksia olivat neutropenia (99 %), leukopenia (98 %), lymfopenia (96 %), trombosytopenia (65 %) ja anemia (56 %).

Akuutti lymfoblastinen leukemia

Tässä kohdassa kuvatut turvallisuustiedot perustuvat Tecartus-altistukseen vaiheen 1/2 ZUMA-3-tutkimuksessa, jossa 100 potilasta, joilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton prekursori-B-solujen akuutti lymfoblastinen leukemia (ALL), sai yhden annoksen CAR-positiivisia elinkelpoisia T-soluja ($0,5 \times 10^6$, 1×10^6 tai 2×10^6 CD19-CAR-T-solua/kg) painoon perustuvan suositellun annoksen perusteella.

Merkittävimpiä ja useimmin ilmenneitä haittavaikutuksia olivat sytokiinien vapautumisoireyhtymä (CRS) (91 %), enkefalopatia (57 %) ja infektiot (41 %).

Vakavia haittavaikutuksia ilmeni 70 %:lla potilaista. Useimmin ilmenneitä vakavia haittavaikutuksia olivat CRS (25 %), infektiot (22 %) ja enkefalopatia (21 %).

Vähintään vaikeusasteen 3 haittavaikutuksia ilmeni 76 %:lla potilaista. Yleisimpiä vähintään vaikeusasteen 3 muita kuin hematologisia haittavaikutuksia olivat infektiot (27 %), CRS (25 %) ja enkefalopatia (22 %).

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Tässä kohdassa kuvattuja haittavaikutuksia todettiin yhteensä 182:lla Tecartus-valmistetta saaneella potilaalla kahdessa keskeisessä kliinisessä monikeskustutkimuksessa: ZUMA-2-tutkimuksessa 82:lla ja ZUMA-3-tutkimuksessa 100 potilaalla. Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3 Tecartus-hoidon yhteydessä todetut lääkkeen haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Infektiot		
	Hyvin yleinen	Tarkemmin määrittelemättömien patogeenien aiheuttamat infektiot Bakteeri-infektiot Sieni-infektiot Virusinfektiot
Veri ja imukudos		
	Hyvin yleinen	Leukopenia ^a Neutropenia ^a Lymfopenia ^a Trombosytopenia ^a Anemia ^a Kuumeinen neutropenia
	Yleinen	Koagulopatia
Immuunijärjestelmä		
	Hyvin yleinen	Sytokiinien vapautumisoireyhtymä ^b Hypogammaglobulinemia
	Yleinen	Yliherkkyys Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
	Hyvin yleinen	Hypofosfatemia ^a Heikentynyt ruokahalu Hypomagnesemia Hyperglykemia ^a
	Yleinen	Hypoalbuminemia ^a Dehydraatio

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Psyykkiset häiriöt		
	Hyvin yleinen	Delirium Ahdistuneisuus Unettomuus
Hermosto		
	Hyvin yleinen	Enkefalopatia Vapina Päänsärky Afasia Heitehuimaus Neuropatia
	Yleinen	Kouristuskohtaukset Ataksia Kohonnut kallonsisäinen paine
Sydän		
	Hyvin yleinen	Takykardiat Bradykardiat
	Yleinen	Muu kuin kammioperäinen rytmihäiriö
Verisuonisto		
	Hyvin yleinen	Hypotensio Hypertensio Verenvuoto
	Yleinen	Tromboosi
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
	Hyvin yleinen	Yskä Dyspnea Pleuraeffuusio Hypoksia
	Yleinen	Hengitysvajaus Keuhkoedeema
Ruoansulatuselimistö		
	Hyvin yleinen	Pahoinvointi Ripuli Ummetus Vatskipu Oksentelu Suukipu
	Yleinen	Suun kuivuminen Dysfagia
Iho ja ihonalainen kudos		
	Hyvin yleinen	Ihottuma Ihosairaus
Luusto, lihakset ja sidekudos		
	Hyvin yleinen	Tuki- ja liikuntaelimestön kipu Motorinen häiriö
Munuaiset ja virtsatiet		
	Hyvin yleinen	Munuaisten vajaatoiminta
	Yleinen	Vähentynyt virtsaneritys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
	Hyvin yleinen	Turvotus Uupumus Kuume Kipu Vilunväristykset
Silmät		
	Yleinen	Näön heikkeneminen

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Tutkimukset		
	Hyvin yleinen	Kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo ^a Kohonnut veren virtsahappoarvo ^a Kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo ^a Hypokalsemia ^a Hyponatremia ^a Kohonnut konjugoituneen bilirubiinin arvo ^a Hypokalemia ^a
	Yleinen	Kohonnut bilirubiiniarvo ^a
Taulukkoon 3 otettiin mukaan vain sellaiset sytopeniat, jotka (i) aiheuttivat uusia tai pahenevia kliinisiä jälkiseurauksia, (ii) edellyttivät hoitoa tai (iii) johtivat nykyisen hoidon muuttamiseen. ^a Yleisyys perustuu vähintään vaikeusasteen 3 laboratoriotietoihin. ^b Ks. kohta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus. ZUMA-2-tutkimuksessa viimeinen tiedonkeruupäivä: 24. heinäkuuta 2021; ZUMA-3-tutkimuksessa viimeinen tiedonkeruupäivä: 23. heinäkuuta 2021		

ZUMA-2-tutkimuksessa ja ZUMA-3-tutkimuksessa (n = 182) todettujen valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sytokiinien vapautumisoireyhtymä

Sytokiinien vapautumisoireyhtymää ilmeni 91 %:lla potilaista. Kahdellakymmenellä prosentilla (20 %) potilaista oli vähintään vaikeusasteen 3 (vaikea tai hengenvaarallinen) sytokiinien vapautumisoireyhtymä. Mediaaniaika sen ilmaantumiseen oli 3 vuorokautta (vaihteluväli: 1–13 vuorokautta), ja sen mediaanikesto oli 9 vuorokautta (vaihteluväli: 1–63 vuorokautta). Yhdeksänkymmentäseitsemän prosenttia (97 %) potilaista toipui sytokiinien vapautumisoireyhtymästä.

Yleisimpiä sytokiinien vapautumisoireyhtymään liittyviä merkkejä tai oireita potilailla, joilla oli sytokiinien vapautumisoireyhtymä, olivat kuume (94 %), hypotensio (64 %), hypoksia (32 %), vilunväristykset (31 %), takykardia (27 %), sinustakykardia (23 %), päänsärky (22 %), uupumus (16 %) ja pahoinvointi (13 %). Vakavia haittavaikutuksia, jotka saattavat liittyä sytokiinien vapautumisoireyhtymään, olivat hypotensio (22 %), kuume (15 %), hypoksia (9 %), takykardia (3 %), dyspnea (2 %) ja sinustakykardia (2 %). Ks. tarkkailu- ja hoito-ohjeet kohdasta 4.4.

Neurologiset tapahtumat ja haittavaikutukset

Neurologisia haittavaikutuksia ilmeni 69 %:lla potilaista. Kolmellakymmenelläkädellä prosentilla (32 %) potilaista todettiin vähintään vaikeusasteen 3 (vaikeita tai hengenvaarallisia) haittavaikutuksia. Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 7 vuorokautta (vaihteluväli: 1–262 vuorokautta). Neurologiset tapahtumat paranivat 113 potilaalla 125:stä (90,4 %), ja niiden mediaanikesto oli 12 vuorokautta (vaihteluväli: 1–708 vuorokautta). Kolmella potilaalla oli kuollessaan neurologisia haittavaikutuksia, mukaan lukien yksi potilas, jolla raportoitiin olleen vakava enkefalopatia, ja toinen potilas, jolla raportoitiin olleen vakava sekavuustila. Loput parantumattomat neurologiset tapahtumat olivat vaikeusasteen 2 tapahtumia. Yhdeksälläkymmenelläkolmella prosentilla (93 %) kaikista hoidetuista potilaista ensimmäinen sytokiinien vapautumisoireyhtymä tai neurologinen tapahtuma ilmeni ensimmäisten 7 vuorokauden kuluessa Tecartus-infusion antamisesta.

Yleisimmät neurologiset haittavaikutukset olivat vapina (32 %), sekavuustila (27 %), enkefalopatia (27 %), afasia (21 %) ja kiihtyneisyys (11 %). Tecartus-valmistetta saaneilla potilailla on raportoitu vakavia haittavaikutuksia, kuten enkefalopatiaa (15 %), afasiaa (6 %) ja sekavuustilaa (5 %). Kliinissä tutkimuksissa raportoitiin ICANS-tapauksia vakavana neurologisena haittavaikutuksena vähäinen määrä (2 %). Kliinisten tutkimusten aikana havaittu ICANS-haittavaikutus merkitään enkefalopatiana. Tecartus-valmistetta saaneilla potilailla on esiintynyt vakavaa aivoedeemaa, joka voi johtaa kuolemaan. Ks. tarkkailu- ja hoito-ohjeet kohdasta 4.4.

ICANS raportoitiin neurologisen toksisuuden yhteydessä markkinoille saattamisen jälkeisessä seurannassa.

Kuumeinen neutropenia ja infektiot

Kuumeista neutropeniaa on havaittu 12 %:lla potilaista Tecartus-infuusion jälkeen. Infektioita ilmeni 87 %:lla 182:sta Tecartus-valmistetta saaneesta potilaasta ZUMA-2- ja ZUMA-3-tutkimuksissa. Vähintään vaikeusasteen 3 (vaikeita, hengenvaarallisia tai kuolemaan johtaneita) infektioita ilmeni 30 %:lla potilaista, mukaan lukien tarkemmin määrittelemättömän patogeenin aiheuttama infektio (23 %:lla), bakteeri-infektio (8 %:lla), sieni-infektio (2 %:lla) ja virusinfektio (4 %:lla). Ks. tarkkailu- ja hoito-ohjeet kohdasta 4.4.

Pitkittyneet sytopeniat

Sytopeniat ovat hyvin yleisiä aiemman lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoidon ja Tecartus-hoidon jälkeen.

Pitkittyntä (päivänä 30 tai sen jälkeen jatkunutta tai päivänä 30 tai sen jälkeen alkanutta) vähintään vaikeusasteen 3 sytopeniaa ilmeni 48 %:lla potilaista, mukaan lukien neutropenia (34 %), trombosytopenia (27 %) ja anemia (15 %). Ks. hoito-ohjeet kohdasta 4.4.

Hypogammaglobulinemia

Hypogammaglobulinemiaa ilmeni 12 %:lla potilaista. Vähintään vaikeusasteen 3 hypogammaglobulinemiaa ilmeni 1 %:lla potilaista. Ks. hoito-ohjeet kohdasta 4.4.

Immunogeenisuus

Tecartus-valmisteen immunogeenisuutta on arvioitu käyttämällä entsyymivälitteistä immunosorbenttimääritystä (ELISA) FMC63:een sitoutuvien vasta-aineiden havaitsemiseen. FMC63 on vasta-aine, josta CD19-CAR on peräisin. Tähän mennessä CD19-CAR-T-solujen ei ole todettu olevan immunogeenisiä manttelisolulyymfoomia sairastavilla potilailla. Hoidon alussa tehdyn seulontamäärityksen perusteella 17 ZUMA-2-tutkimukseen osallistunutta potilasta todettiin minä tahansa testiajankohtana vasta-ainepositiiviseksi; solupohjainen ortogonaalinen varmistusmääritys kuitenkin osoitti, että kaikki ZUMA-2-tutkimuksen 17 potilasta olivat vasta-ainenegatiivisia kaikkina testiajankohtina. Hoidon alussa tehdyn seulontamäärityksen perusteella 16 ZUMA-3-tutkimukseen osallistunutta potilasta todettiin minä tahansa testiajankohtana vasta-ainepositiiviseksi. Niiden potilaiden joukossa, joiden näytteet olivat arvioitavissa varmistusmääritystä varten, kaksi potilasta todettiin vasta-ainepositiiviseksi hoidon jälkeen. Toisella näistä kahdesta potilaasta oli vahvistettu vasta-ainepositiivinen tulos kuukauden 6 kohdalla. Toisella potilaalla oli vahvistettu vasta-ainepositiivinen tulos uusintahoidon päivänä 28 ja kuukauden 3 kohdalla. Ei ole näyttöä siitä, että Tecartus-valmisteen alkuvaiheen ekspansion kinetiikka, CAR-T-solujen toiminta ja säilyminen elimistössä tai Tecartus-valmisteen turvallisuus tai teho olisi muuttunut näillä potilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tecartus-valmisteen yliannostuksen merkeistä ei ole tietoja.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut antineoplastiset lääkeaineet, ATC-koodi: L01XL06.

Vaikutusmekanismi

Tecartus, CD19-antigeenia vastaan kohdistettuja geenimuunneltuja autologisia T-soluja sisältävä immuunihoito, sitoutuu CD19-antigeeniä ilmentäviin syöpäsoluihin ja normaaleihin B-soluihin. Kun CD19-CAR-T-solut tarttuvat CD19-antigeeniä ilmentäviin kohdesoluihin, CD28-kostimulaattoridomeeni ja CD3-zeeta-signaalintidomeeni aktivoivat alavirran puoleiset signaalikaskadit, jotka saavat T-solut aktivoitumaan, proliferoitumaan, erilaistumaan efektorisoluiksi ja erittämään tulehdussytokiineja ja kemokiineja. Tämä tapahtumasarja johtaa CD19-antigeeniä ilmentävien solujen kuolemaan.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sekä ZUMA-2- että ZUMA-3-tutkimuksessa arvioitiin farmakodynaamisia vasteita Tecartus-infuusion jälkeen 4 viikon aikana mittaamalla sytokiiniin, kemokiiniin ja muiden molekyylien pitoisuuksien tilapäistä suurenemista veressä. Sytokiiniin ja kemokiiniin, kuten IL-6:n, IL-8:n, IL-10:n, IL-15:n, TNF- α :n, interferoni gamman (IFN- γ) ja IL-2-reseptorin alfa-alyksikön, pitoisuudet analysoitiin. Huippupitoisuus havaittiin yleensä 8 ensimmäisen vuorokauden kuluessa infuusion jälkeen, ja pitoisuudet palautuivat yleensä lähtötasolle 28 vuorokauden kuluessa.

Tecartus-valmisteella on kohdeantigeeniä ilmentäviin muihin kuin kasvainsoluihin kohdistuvia vaikutuksia, joten tilapäinen B-soluaplasia on mahdollinen hoidon jälkeen.

Translationaalisissa analyyseissä pyrittiin tunnistamaan yhteyksiä sytokiinipitoisuuksien ja sytokiiniin vapautumisoireyhtymän tai neurologisten tapahtumien ilmaantuvuuden välillä. Näissä analyyseissä osoitettiin, että useiden seerumianalyyttien, mukaan lukien IL-6:n, IL-10:n ja TNF- α :n, suurentuneisiin pitoisuuksiin (huippupitoisuus ja AUC 1 kuukauden kohdalla) liittyi vähintään vaikeusasteen 3 neurologisia haittavaikutuksia ja vähintään vaikeusasteen 3 sytokiiniin vapautumisoireyhtymää.

Kliininen teho ja turvallisuus

Uusiutunut tai hoitoon reagoimaton manttelisolulymfooma: ZUMA-2

Vaiheen 2 yksihaarisessa, avoimessa monikeskustutkimuksessa arvioitiin Tecartus-valmisteen tehoa ja turvallisuutta aikuisilla potilailla, joilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton manttelisolulymfooma ja jotka olivat aiemmin saaneet antrasykliiniä tai bendamustiinia sisältävää solunsalpaajahoidoa, CD20-vasta-ainetta ja Brutonin tyrosiiniikinaasin estäjää (BTKi) (ibrutinibia tai akalabrutinibia). Tutkimukseen soveltuvien potilaiden sairaus oli myös edennyt viimeisen hoidon jälkeen tai sairaus ei ollut reagoanut viimeisimpään hoitoon. Tutkimukseen eivät soveltuneet potilaat, joilla oli aktiivinen tai vakava infektio, jotka olivat aiemmin saaneet allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirron, joilla oli havaittavissa olevia syöpäsoluja aivo-selkäydinnesteessä tai aivometastaaseja tai joilla oli aiemmin ilmennyt keskushermoston lymfooma tai keskushermostoon liittyviä häiriöitä. ZUMA-2-tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 74 potilasta (potilaat, joille tehtiin leukaferesi), ja näistä potilaista 68 sai Tecartus-hoitoa. Kolme potilasta ei saanut Tecartus-valmistetta valmistuksen epäonnistumisen takia. Kaksi muuta potilasta ei saanut hoitoa leukaferesin jälkeisen sairauden etenemisen (kuoleman) takia. Yksi potilas ei saanut Tecartus-hoitoa lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoidon jälkeen jatkuneen aktiivisen eteisvärinän takia. Koko analyysipopulaatioksi (full analysis set, FAS) määritettiin kaikki potilaat, joille tehtiin leukaferesi. Yhteenvedo potilaiden ominaisuuksista lähtötilanteessa on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4 Yhteenvedo ZUMA-2-tutkimuksen lähtötilanteen ominaisuuksista

Luokka	Kaikki potilaat, joille tehtiin leukaferesi (FAS) (N = 74)
<i>Ikä (vuotta)</i>	
Mediaani (minimi, maksimi)	65 (38, 79)
≥ 65	58 %
Miessukupuoli	84 %
Aiempien hoitojen määrän mediaani (minimi, maksimi)	3 (1; 5)
<i>Uusiutunut tai hoitoon reagoimatonta sairautta sairastavien alaryhmä</i>	
Sairaus uusiutunut autologisen kantasolusiirron jälkeen	42 %
Sairaus ei ollut reagoinut viimeisimpään manttelisolulymfoomaan annettuun hoitoon	39 %
Sairaus uusiutunut viimeisimmän manttelisolulymfoomaan annetun hoidon jälkeen	19 %
Potilaat, joilla taudin levinneisyysaste oli IV	86 %
Potilaat, joilla oli luuydinaffisio	51 %
<i>Morfologiset ominaisuudet</i>	
Klassinen manttelisolulymfooma	54 %
Blastoidi manttelisolulymfooma	26 %
Muu	1 %
Tuntematon	19 %
<i>Saanut siltahoitoa</i>	
Kyllä	38 %
Ei	62 %
<i>Ki-67-immunohistokemia keskuslaboratoriossa</i>	
N	49
Mediaani	65 %

Tecartus annettiin potilaille yhtenä infuusiona laskimoon tavoiteannoksena 2×10^6 CD19-CAR-T-solua/kg (sallittu enimmäisannos: 2×10^8 solua) lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoidon jälkeen. Solunsalpaajahoidon muodostivat syklofosfamidi 500 mg/m^2 laskimoon ja fludarabiini 30 mg/m^2 laskimoon, jotka kumpikin annettiin 5., 4. ja 3. päivänä ennen hoitoa. Leukaferesin ja lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoidon välinen siltahoito solunsalpaajilla oli sallittu tautitaakan hallitsemiseksi.

Tecartus-hoitoa saaneilla potilailla mediaaniaika leukaferesista valmisteen vapauttamiseen oli 13 vuorokautta (vaihteluväli: 9–20 vuorokautta), ja mediaaniaika leukaferesista Tecartus-infuusioon oli 27 vuorokautta (vaihteluväli: 19–74 vuorokautta, lukuun ottamatta yhtä 134 vuorokauden poikkeustapausta). Mediaaniannos oli $2,0 \times 10^6$ CD19-CAR-T-solua/kg. Kaikki potilaat saivat Tecartus-infusion päivänä 0 ja olivat sairaalahoidossa vähintään päivään 7 asti.

Ensisijainen päätetapahtuma oli objektiivisen hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden osuus (ORR) riippumattoman arviointiryhmän arvioimana Luganon 2014 kriteerien perusteella. Toissijaiset päätetapahtumat olivat vasteen kesto (DOR), kokonaiselinaika (OS), etenemisvapaa elossaoloaika (PFS) ja haittatapahtumien vaikeusaste.

Primaarianalyysin analyysijoukko määriteltiin etukäteen ja sen muodostivat 60 ensimmäistä Tecartus-hoitoa saanutta potilasta, joiden hoitovaste arvioitiin 6 kuukauden kuluttua Tecartus-infusion jälkeisestä viikolla 4 tehdystä taudin arvioinnista. Tässä 60 potilaan analyysijoukossa objektiivisen hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden osuus (ORR) oli 93 % ja täydellisen hoitovasteen (CR) saavuttaneiden osuus oli 67 %. Objektiivisen hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden osuus (ORR) oli

merkitsevästi suurempi kuin osuus ennalta määritellyillä historiallisilla verrokeilla, 25 %, yksitahaisen merkitsevyydellä ollessa 0,025 ($p < 0,0001$).

Tehoa koskevista päivityksissä 24 kuukauden seuranta-analyysissä arvioitiin muokattua hoitoaiepopulaatiota (modified intent to treat, mITT), joka koostui 68:sta Tecartus-hoitoa saaneesta potilaasta. Kun tätä 68 potilaan mITT-populaatiota tarkasteltiin 24 kuukauden seuranta-analyysissä, objektiivisen hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden osuus oli 91 % ja täydellisen hoitovasteen saavuttaneiden osuus oli 68 %.

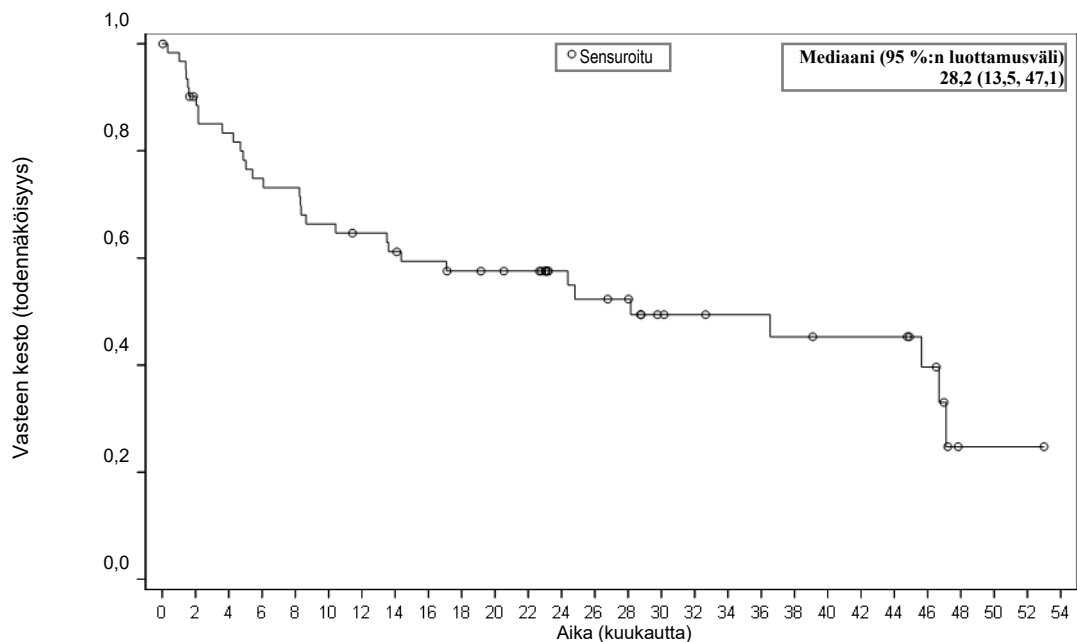
Taulukossa 5 esitetään koko analyysijoukkoa koskevat tulokset sekä primaarianalyysistä että 24 kuukauden seuranta-analyysistä.

Taulukko 5 Yhteenveto tehoa koskevista tuloksista ZUMA-2-tutkimuksesta

Luokka	Kaikki potilaat, joille tehtiin leukaferesi ^a (FAS) (N = 74)	
	Primaarianalyysi	24 kuukauden seuranta
Objektiivisen hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden osuus (ORR), n (%) [95 %:n luottamusväli]	62 (84 %) [73,4, 91,3]	62 (84 %) [73,4, 91,3]
CR n (%) [95 %:n luottamusväli]	44 (59 %) [47,4, 70,7]	46 (62 %) [50,1, 73,2]
PR n (%) [95 %:n luottamusväli]	18 (24 %) [15,1, 35,7]	16 (22 %) [12,9, 32,7]
Vasteen kesto (DOR)^b		
Mediaani kuukausina [95 %:n luottamusväli]	NR [10,4, NE]	28,2 (13,5, 47,1)
Vaihteluväli ^c kuukausina	0,0+, 35,0+	0,0+, 53,0+
Analyysihetkellä jatkuneet vasteet, CR+PR, CR, n (%) ^d	32 (43 %), 30 (41 %)	25 (34 %), 25 (34 %)
Etenemismatkaa elossaoloaika		
Mediaani, kuukautta [95 %:n luottamusväli]	16,2 [9,9, NE]	24,0 (10,1, 48,2)
Kokonaiselinaika		
Mediaani, kuukautta [95 %:n luottamusväli]	NR [24,6, NE]	47,4 (24,6, NE)
6 kuukauden OS (%) [95 %:n luottamusväli]	83,6 [72,9, 90,3]	83,6 [72,9, 90,3]
12 kuukauden OS (%) [95 %:n luottamusväli]	76,6 [65,1, 84,8]	76,7 [65,3, 84,8]
24 kuukauden OS (%) [95 %:n luottamusväli]	66,5 [52,8, 77,1]	63,0 [50,9, 70,3]
30 kuukauden OS (%) [95 %:n luottamusväli]	Ei sovellettavissa	56,2 (44,1, 66,7)
36 kuukauden OS (%) [95 %:n luottamusväli]	Ei sovellettavissa	53,9 (41,5, 64,8)
54 kuukauden OS (%) [95 %:n luottamusväli]	Ei sovellettavissa	38,7 (24,8, 52,4)
Seurannan mediaani kuukausina (minimi, maksimi)	16,8 [7,2, 37,6]	36,6 (27,3, 57,0)
CR, täydellinen hoitovaste; FAS, koko analyysipopulaatio; NE, ei arvioitavissa; NR, ei saavutettu; OS, kokonaiselinaika; PR, osittainen hoitovaste.		
a 74:stä tutkimukseen mukaan otetusta potilaasta (potilaat, joille tehtiin leukaferesi) 69 potilasta sai lymfosyyttejä poistavaa solunsalpaajahoidoa ja 68 potilasta sai Tecartus-valmistetta.		
b Kaikkien hoitovasteen saaneiden joukossa. Vasteen kesto mitataan ensimmäisen objektiivisen hoitovasteen päivästä sairauden etenemispäivään tai kuolinpäivään.		

Luokka	Kaikki potilaat, joille tehtiin leukaferesi ^a (FAS) (N = 74)	
	Primaarianalyysi	24 kuukauden seuranta
Objektiivisen hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden osuus (ORR), n (%) [95 %:n luottamusväli]	62 (84 %) [73,4, 91,3]	62 (84 %) [73,4, 91,3]
c	Plusmerkki (+) merkitsee sensuroitua arvoa.	
d	Viimeisenä tiedonkeruupäivänä. Prosenttiosuudet lasketaan siten, että nimittäjänä on analyysijoukon kokonaispotilasmäärä.	

Kuva 1 Vasteen keston Kaplan–Meier-käyrä (FAS)



Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Tecartus-valmisteen käytöstä manttelisolulymfooman (MCL) hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Uusiutunut tai hoitoon reagoimaton prekursori-B-solujen akuutti lymfoblastinen leukemia (ALL): ZUMA-3

Vaiheen 2 avoimessa monikeskustutkimuksessa arvioitiin Tecartus-valmisteen tehoa ja turvallisuutta aikuisilla potilailla, joilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton prekursori-B-solujen akuutti lymfoblastinen leukemia (ALL). Uusiutuminen tai hoitoon reagoimattomuus määriteltiin yhdeksi seuraavista: täydellistä remissiota ei ole saavutettu (primaaristi refraktaari), ensimmäinen uusiutuminen ilmeni remission jälkeen ≤ 12 kuukauden sisällä, uusiutuminen tai hoitoon reagoimattomuus ilmeni ≥ 2 hoitolinjan jälkeen, uusiutuminen tai hoitoon reagoimattomuus ilmeni allogeenisen kantasolusiirron (allo-SCT) jälkeen (edellyttäen, että siirto on tehty ≥ 100 päivää ennen tutkimukseen osallistumista ja että potilas ei ole saanut immunosuppressiivista lääkitystä ≤ 4 viikon sisällä ennen tutkimukseen osallistumista). Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli aktiivinen tai vakava infektio, aktiivinen käänteishyljintäsairaus tai aiemmin todettuja keskushermostoon liittyviä häiriöitä. Tutkimukseen hyväksyttiin potilaat, joilla oli CNS 2 -luokan tauti ilman kliinisesti todettuja neurologisia muutoksia. Vaiheen 2 ZUMA-3-tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 71 potilasta (potilaat, joille tehtiin leukaferesi), ja näistä potilaista 55 sai Tecartus-hoitoa. Kuusi potilasta ei saanut Tecartus-valmistetta valmistuksen epäonnistumisen takia. Kahdeksan muuta potilasta ei saanut hoitoa ensisijaisesti leukaferesin aiheuttamien haittatapahtumien takia. Kaksi potilasta, joille tehtiin leukaferesi ja jotka saivat lymfosyyttejä poistavaa solunsalpaajahoitoa, ei saanut Tecartus-hoitoa;

toisella potilaalla oli bakteremia ja kuumeinen neutropenia, ja toinen potilaista ei täyttänyt mukaanottokriteerejä lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoidon jälkeen. Koko analyysipopulaatioksi (full analysis set, FAS) määritettiin kaikki potilaat, joille tehtiin leukafereesi, ja muokatuksi hoitoaiepopulaatioksi (mITT) määritettiin kaikki potilaat, joille tehtiin leukafereesi ja jotka saivat Tecartus-hoitoa vaiheessa 2. Yhteenveto potilaiden ominaisuuksista lähtötilanteessa esitetään taulukossa 6.

Taulukko 6 Yhteenveto lähtötilanteen ominaisuuksista vaiheen 2 ZUMA-3-tutkimuksessa

Luokka	Kaikki potilaat, joille tehtiin leukaferesi (FAS) (N = 71)	Kaikki hoidetut (mITT) (N = 55)
<i>Ikä (vuotta)</i>		
Mediaani (min., maks.)	44 (19, 84)	40 (19, 84)
Miessukupuoli	58 %	60 %
Valkoihoinen	72 %	67 %
Ei täydellistä remissiota (primaaristi refraktaari)	30 %	33 %
Uusiutunut/hoitoon reagoimaton tauti ≥ 2 hoitolinjan jälkeen	76 %	78 %
Uusiutuminen ≤ 12 kk:n sisällä ensimmäisestä remissiosta	28 %	29 %
<i>Hoitolinjojen määrä ennen hoitoa</i>		
Mediaani (min., maks.)	2 (1, 8)	2 (1, 8)
≥ 3	48 %	47 %
<i>Aiemmat hoidot</i>		
Allo-SCT	39 %	42 %
Blinatumomabi	46 %	45 %
Inotutumabi	23 %	22 %
Philadelphia-kromosomi (Ph ⁺)	27 %	27 %
Allo-SCT, allogeeninen kantasolusiirto; maks., maksimi; min., minimi		

Lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoidon jälkeen Tecartus annettiin potilaille yhtenä infuusiona laskimoon tavoiteannoksella 1×10^6 CD19-CAR--T-solua painokiloa kohti (suurin sallittu annos: 1×10^8 solua). Lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoidon muodostivat 60 minuutin aikana laskimoon annettava syklofosfamidiannos 900 mg/m² toisena päivänä ennen Tecartus-infusiota sekä 30 minuutin aikana laskimoon annettava fludarabiiniannos 25 mg/m², joka annettiin 4., 3. ja 2. päivänä ennen Tecartus-infusiota. Tecartusta saaneista 55 potilaasta 51 sai leukaferesin ja lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoidon välillä siltahoitoa tautitaakan hallitsemiseksi.

Mediaaniaika leukaferesista valmisteen vapauttamiseen oli 16 vuorokautta (vaihteluväli: 11–42 vuorokautta), ja mediaaniaika leukaferesista Tecartus-infuusion oli 29 vuorokautta (vaihteluväli: 20–60 vuorokautta). Mediaaniannos oli $1,0 \times 10^6$ CD19-CAR-T-solua painokiloa kohti. Kaikki potilaat saivat Tecartus-infuusion päivänä 0 ja olivat sairaalahoidossa vähintään päivään 7 asti.

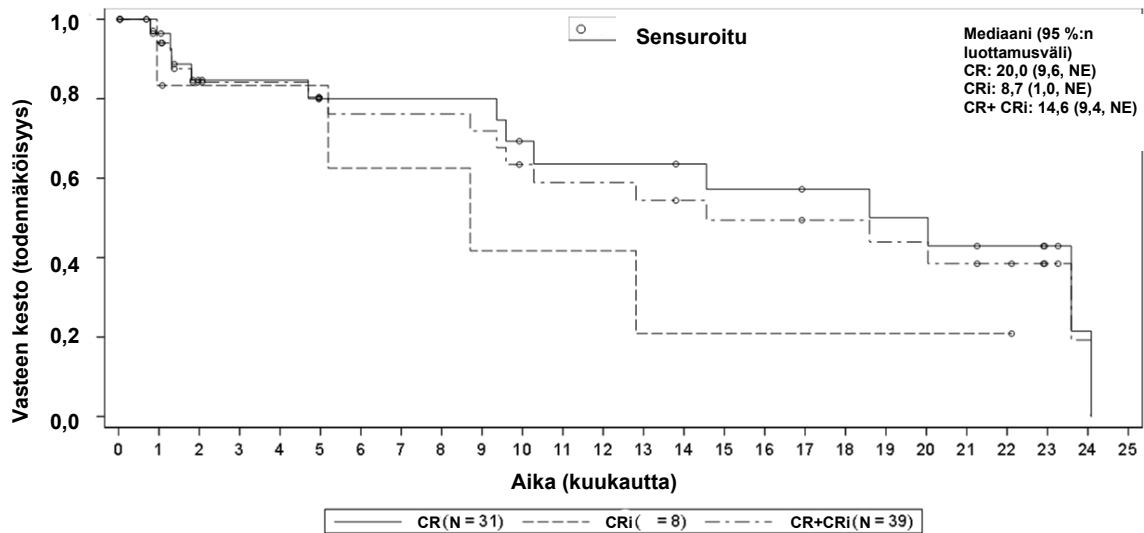
Ensijainen päätetapahtuma oli täydellisen remission kokonaisaste (overall complete remission, OCR) (täydellinen remissio [CR] + täydellinen remissio, jossa epätäydellinen hematologinen palautuminen [CRi]) riippumattoman arvioinnin perusteella potilailla, jotka saivat Tecartus-hoitoa. Kaikkien 55:n Tecartus-hoitoa saaneen potilaan joukossa (mITT-populaatio) OCR-aste oli 70,9 % ja CR-aste 56,4 % (taulukko 7), mikä oli merkittävästi suurempi kuin etukäteen määritetty kontrolliaste 40 %. Niiden 39 potilaan joukossa, jotka saavuttivat CR- tai CRi-tason, mediaaniaika vasteeseen oli 1,1 kuukautta (vaihteluväli: 0,85–2,99 kuukautta).

Kaikilla hoidetuilla potilailla oli mahdollinen seuranta-aika ≥ 18 kuukauden ajan, ja seuranta-ajan mediaani oli 20,5 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 0,3, 32,6 kuukautta), ja kokonaiselossaolon seuranta-ajan mediaani oli 24,0 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 23,3, 24,6).

Taulukko 7 Yhteenveto tehoa koskevista tuloksista vaiheen 2 ZUMA-3-tutkimuksesta

	FAS N = 71	mITT^a N = 55
OCR-aste (CR + CRi) n (%) [95 % :n luottamusväli]	39 (54,9) [43, 67]	39 (70,9) [57,0, 82,0]
CR-aste, n (%) [95 %:n luottamusväli]	31 (43,7) [32, 56]	31 (56,4) [42,0, 70,0]
Jäännöstaudin (MRD) negatiivinen aste OCR (CR tai CRi) -potilaiden joukossa, n (%)	n = 39 38 (97 %)	n = 39 38 (97 %)
Remission kesto, mediaani kuukausina [95 %:n luottamusväli] ^b Vaihteluvälin mediaani kuukausina	14,6 [9,4, NE] ^c (0,03+, 24,08+)	14,6 [9,4, NE] ^c (0,03+, 24,08+)
<p>CR, täydellinen remissio; NE, ei arvioitavissa</p> <p>a. Tutkimukseen otetuista 71 potilaasta (joille tehtiin leukafereesi) 57 potilasta sai esihoidona solunsalpaajahoidoa ja 55 potilasta sai Tecartus-hoitoa.</p> <p>b. Tutkittavien viimeinen arvioitavissa oleva tautiarviointi rajattiin pois ennen uuden syöpähoidon (tyrosiinikinaasin estäjällä annetun hoidon jatkamista lukuun ottamatta) tai allo-SCT-hoidon aloittamista, jotta voitiin sulkea pois uuden hoidon mahdollinen vaikutus vasteen kestoon (DOR) tavalla, joka voisi peittää tai muuttaa KTE-X19:n vaikutusta. Tulokset analyyseistä, joissa ei käytetty rajausta seuraavan allo-SCT-hoidon tai uuden syöpähoidon mukaan, olivat yhdenmukaisia niiden analyyssien kanssa, joissa tätä rajausta käytettiin.</p> <p>c. Remission kesto määritettiin vain OCR-tason saavuttaneilta tutkittavilta; tästä syystä FAS- ja mITT-analyyssien tulokset olivat samanlaiset.</p>		

Kuva 2 Kaplan–Meier-käyrä vasteen kestoista (DOR) mITT-analyysijoukossa^a



a. DOR määritettiin vain OCR-tason saavuttaneilta tutkittavilta; tästä syystä FAS- ja mITT-analyysien tulokset olivat samanlaiset.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Tecartus-valmisteen käytöstä B-solujen akuutin lymfoblastisen leukemian (ALL) hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä sekä myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Tecartus-valmisteen käytöstä alle 6 kg painavien pediatristen potilaiden hoidossa. Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

Ehdollinen myyntilupa

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan.

Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa sekä manttelisolulymfooman että akuutin lymfoblastisen leukemian osalta.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Solukinetiikka

Manttelisolulymfooma

ZUMA-2-tutkimuksessa todettiin annoksella 2×10^6 CD19-CAR-T-solua/kg annetun Tecartus-infusion jälkeen CD19-CAR-T-soluissa nopea alkuvaiheen ekspansio, jota seurasi väheneminen lähes lähtötilanteen tasolle 3 kuukauden kuluessa. CD19-CAR-T-solujen huippupitoisuudet ilmenivät ensimmäisten 7–15 vuorokauden kuluessa infuusion jälkeen.

Manttelisolulymfoomaa sairastavien potilaiden joukossa CD19-CAR-T-solujen määrä veressä korreloi objektiivisen hoitovasteen (CR tai PR) kanssa (taulukko 8).

Taulukko 8 Breksukabtageeniautoleuseelisolujen farmakokinetiikka ZUMA-2-tutkimuksessa – yhteenveto

CD19-CAR-T-solujen määrä	Potilaat, jotka saivat hoitovasteen (CR tai PR) (N = 63)	Potilaat, jotka eivät saaneet hoitovastetta (N = 5)	P-arvo
Huippu (solua/μl) Mediaani [minimi, maksimi], n	97,52 [0,24, 2 589,47], 62	0,39 [0,16, 22,02], 5	0,0020
AUC₀₋₂₈ (solua/μl·päivä) Mediaani [minimi, maksimi], n	1 386,28 [3,83–2,77 × 10 ⁴], 62	5,51 [1,81, 293,86], 5	0,0013

P-arvo on laskettu Wilcoxonin testillä

CD19-CAR-T-solujen huippupitoisuuden mediaani manttelisolulymfooman osalta oli 74,08 solua/μl potilailla, jotka olivat ≥ 65-vuotiaita (n = 39), ja 112,45 solua/μl potilailla, jotka olivat < 65-vuotiaita (n = 28). CD19-CAR-T-solujen AUC-arvojen mediaani manttelisolulymfooman osalta oli 876,48 solua/μl potilailla, jotka olivat ≥ 65-vuotiaita, ja 1 640,21 solua/μl potilailla, jotka olivat < 65-vuotiaita.

Akuutti lymfoblastinen leukemia

ZUMA-3-tutkimuksessa (vaihe 2) todettiin tavoiteannoksella 1×10^6 CD19-CAR-T-solua/kg annetun Tecartus-infuusion jälkeen CD19-CAR-T-soluissa nopea alkuvaiheen ekspansio, jota seurasi väheneminen lähes lähtötilanteen tasolle 3 kuukauden kuluessa. Mediaaniaika CD19-CAR-T-solujen huippupitoisuuksiin oli ensimmäisten 15 vuorokauden sisällä Tecartus-infuusion jälkeen.

Taulukossa 9 on yhteenveto Tecartus-valmisteen farmakokinetiikasta suhteessa aikaan kokonaisvasteen keskitetyn arvion perusteella.

Taulukko 9 Breksukabtageeniautoleuseelisolujen farmakokinetiikka ZUMA-3-tutkimuksen vaiheessa 2 – yhteenveto

CD19-CAR-T-solujen määrä	Potilaat, jotka saivat hoitovasteen (CR/CRi) (N = 39)	Potilaat, jotka eivät saaneet hoitovastetta ^a (N = 16)	P-arvo
Huippu (solua/μl) Mediaani [minimi, maksimi], n	38,35 [1,31, 1 533,4], 36 ^b	0,49 [0,00, 183,50], 14 ^b	0,0001 ^c
AUC₀₋₂₈ (solua/μl·päivä) Mediaani [minimi, maksimi], n	424,03 [14,12, 19 390,42], 36 ^b	4,12 [0,00, 642,25], 14 ^b	0,0001 ^c

- Kolmesta tutkittavasta 39:stä, jotka saavuttivat CR- tai CRi-tason, ja kahdesta tutkittavasta 16:sta, jotka eivät saavuttaneet CR- tai CRi-tasoa, ei ollut lainkaan CD19-CAR-T-soluja koskevaa tietoa millään infuusion jälkeisellä käynnillä.
- Epätäydelliseen remissioon sisältyvät kaikki tutkittavat, jotka eivät saavuttaneet CR- tai CRi-tasoa ja joiden vasteeksi luokitellaan epätäydellinen remissio sekä osittainen hematologinen palautuminen, blastiton hypoplastinen tai aplastinen luumydin (N = 4), osittainen vaste (N = 0), ei vastetta (N = 9) tai ei arvioitavissa (N = 3).
- p-arvo on laskettu Wilcoxonin testillä.

CD19-CAR-T-solujen huippupitoisuuden mediaani akuutin lymfoblastisen leukemian (ALL) osalta oli 34,8 solua/μl potilailla, jotka olivat ≥ 65-vuotiaita (n = 8), ja 17,4 solua/μl potilailla, jotka olivat < 65-vuotiaita (n = 47). CD19-CAR-T-solujen AUC-arvojen mediaani akuutin lymfoblastisen leukemian osalta oli 425,0 solua/μl päivässä potilailla, jotka olivat ≥ 65-vuotiaita, ja 137,7 solua/μl päivässä potilailla, jotka olivat < 65-vuotiaita.

Manttelisolulymfoomaa ja akuuttia lymfoblastista leukemiaa sairastavien sukupuolella ei ollut merkittävää vaikutusta Tecartus-valmisteen AUC_{päivä 0-28}-arvoon eikä C_{max}-arvoon.

Tutkimuksia Tecartus-valmisteen käytöstä potilaille, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta, ei ole tehty.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tecartus-valmiste koostuu geneettisesti muunnelluista ihmisen T-soluista, eikä siksi ole olemassa edustavia *in vitro* -analyysijä tai *ex vivo*- tai *in vivo* -malleja, jotka voisivat täsmällisesti kuvata tämän ihmisperäisen valmisteen toksikologisia piirteitä. Tästä syystä konventionaalaisia lääkekehityksessä käytettäviä toksisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

Karsinogeenisuutta tai genotoksisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

Ei ole tehty tutkimuksia, joilla arvioitaisiin tämän hoidon vaikutuksia hedelmällisyyteen, lisääntymiseen ja kehitykseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Cryostor CS10 (sisältää DMSO:ta)
Natriumkloridi
Ihmisen albumiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Tecartus säilyy 1 vuoden ajan pakastettuna nestetyyppihöyryssä (≤ -150 °C).

Tecartus säilyy huoneenlämmössä (20–25 °C) enintään 3 tuntia sulatuksen jälkeen. Tecartus-infuusio on kuitenkin aloitettava 30 minuutin kuluessa siitä, kun valmiste on täysin sulanut, eikä infuusion kokonaiskesto saa ylittää 30:tä minuuttia.

6.4 Säilytys

Tecartus-valmiste täytyy säilyttää nestetyyppihöyryssä (≤ -150 °C), ja se täytyy säilyttää pakastettuna, kunnes potilas on valmis hoitoa varten. Näin varmistetaan, että potilas saa elinkelpoisia eläviä autologisia soluja. Sulanutta valmistetta ei saa pakastaa uudelleen.

Sulatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot) sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä, antoa tai paikalleen asettamista varten

Etyleeni-vinyylisetaattikryosäilytuspussi, jossa on sulkimella varustettu lisäysletku ja kaksi käytettävissä olevaa läpäistävää porttia. Pussi sisältää noin 68 ml soludispersiota.

Yksi kryosäilytuspussi on yksittäispakattu metalliseen kuljetuskoteloon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Säteilytys saattaa inaktivoida valmisteen.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Tecartus-valmiste on kuljetettava hoitoyksikön sisällä suljetuissa, hajoamattomissa, vuotamattomissa säiliöissä.

Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisen verisoluja. Tecartus-valmistetta käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käytettävä suojakäsineitä ja -laseja) mahdollisten tartuntatautien välttämiseksi.

Valmistelut ennen antoa

- Varmista, että potilaan henkilöllisyys (henkilötunnus) vastaa Tecartus-metallikotelon potilastunnisteita.
- Tecartus-infuusiopussia ei saa poistaa metallikotelosta, jos potilaskohtaisen etiketin tiedot eivät vastaa sen potilaan tietoja, jolle hoito on tarkoitus antaa.
- Kun potilaan henkilötunnus on vahvistettu, poista infuusiopussi metallikotelosta.
- Tarkista, että metallikotelon etiketin potilastiedot vastaavat pussin etiketin tietoja.
- Tarkasta ennen valmisteen sulattamista, ettei infuusiopussi ole rikkoutunut. Jos pussi ei ole ehjä, noudata paikallista ohjeistusta ihmisperäisen jättemateriaalin käsittelystä (ja ota välittömästi yhteyttä Kiteen).

Sulatus

- Pakkaa infuusiopussi toisen pussin sisään.
- Sulata Tecartus-valmistetta noin 37 °C:ssa joko vesihauteessa tai kuivasulatusmenetelmällä, kunnes infuusiopussissa ei näy enää jäätä. Sekoita pussin sisältöä varovasti paakkuuntuneen soluaineksen hajottamiseksi. Jos näkyviä solupaakkuja on jäljellä, jatka pussin sisällön varovaista sekoittamista. Pienten soluainepaakkujen pitäisi hajota, kun valmistetta sekoitetaan varovasti käsin. Tecartus-valmistetta ei saa pestä, sentrifugoida eikä suspendoida uudelleen uuteen väliaineeseen ennen infuusiota. Sulattaminen kestää noin 3–5 minuuttia.
- Sulattamisen jälkeen Tecartus säilyy huoneenlämmössä (20–25 °C) enintään 3 tuntia. Tecartus-infuusio on kuitenkin aloitettava 30 minuutin kuluessa siitä, kun valmiste on täysin sulanut.

Anto

- Vain autologiseen kertakäyttöön.
- Tosilitsumabia ja ensiapuvälineitä on oltava saatavilla ennen infuusion antamista ja seurantajakson aikana. Poikkeustapauksessa, jossa tosilitsumabia ei ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa mainitun saatavuushäiriön takia, ennen infuusiota täytyy olla käytettävissä sopivia vaihtoehtoisia keinoja sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon tosilitsumabin sijaan.
- Valkosoluja poistavaa suodatinta ei saa käyttää.
- Tecartus-valmisteen antamiseen suositellaan keskuslaskimoyhteyttä.
- Varmista, että potilastunnus vastaa Tecartus-pussissa olevia potilastunnistetietoja.
- Esitäytä infuusioletku 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksella (0,154 mmol natriumia millilitrassa) ennen infuusiota.
- Anna Tecartus-pussin koko sisältö infuusiona 30 minuutin kuluessa joko painovoiman avulla tai peristalttisella pumpulla.
- Sekoitele pussia varovasti infuusion aikana solujen paakkuuntumisen estämiseksi.
- Kun pussin koko sisältö on infusoitu, huuhtelee laskimolinja samalla infuusionopeudella 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksella (0,154 mmol natriumia millilitrassa), jotta varmistetaan, että potilas on saanut koko hoidon.

Lääkevalmisteen hävittämisessä huomioon otettavat varotoimet

Käyttämätön lääkevalmiste ja kaikki Tecartus-valmisteen kanssa kosketuksessa olleet materiaalit (kiinteä ja nestemäinen jäte) on käsiteltävä ja hävitettävä ihmisperäisen jättemateriaalin käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

Tahaton altistus

Tahattoman altistuksen sattuessa on noudatettava ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevia paikallisia ohjeita. Tecartus-valmisteen kanssa mahdollisesti kosketuksissa olleet työskentelytasot ja materiaalit on puhdistettava asianmukaisella desinfiointiaineella.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1492/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. joulukuuta 2020
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. marraskuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Kite Pharma, Inc.
2355 Utah Avenue
El Segundo
Kalifornia
CA 90245
Yhdysvallat

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Keskeiset osat:

Tosilitsumabin saatavuus ja hoitokeskuksen asianmukaisuus

Myyntiluvan haltija varmistaa, että Tecartus-hoitoa jakelevilla sairaaloilla ja niiden yhteydessä olevilla hoitokeskuksilla on sovitun valvotun jakeluohjelman mukainen pätevyys:

- varmistamalla, että ennen Tecartus-infuusiota paikan päällä on välittömästi käytettävissä yksi annos tosilitsumabia potilasta kohti. Hoitokeskuksella täytyy olla käytettävissä lisäannos tosilitsumabia 8 tunnin kuluessa edellisen annoksen antamisesta. Poikkeustapauksessa, jossa tosilitsumabia ei ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa mainitun saatavuushäiriön takia, on varmistettava, että hoitokeskuksella on käytettävissä sopivia vaihtoehtoisia keinoja sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon tosilitsumabin sijaan.
- varmistamalla, että potilaan hoitoon osallistuvat terveydenhuollon ammattilaiset ovat suorittaneet koulutusohjelman.

Koulutusohjelma – Ennen Tecartus-valmisteen markkinoille tuloa kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan täytyy hyväksyttää koulutusmateriaalien sisältö ja muoto kansallisella toimivaltaisella viranomaisella.

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu koulutusohjelma

Myyntiluvan haltija varmistaa, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Tecartus-valmistetta on markkinoilla, kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, joiden odotetaan määräävän, jakelevan ja antavan Tecartus-valmistetta, toimitetaan ohjeasiakirja

- tietojen antamiseksi turvallisuutta ja tehoa koskevasta pitkäkestoisesta seurantatutkimuksesta ja tällaiseen tutkimukseen osallistumisen tärkeydestä
- sytokiinien vapautumisoireyhtymän ja vakavien neurologisten haittavaikutusten tunnistamisen helpottamiseksi
- sytokiinien vapautumisoireyhtymän ja vakavien neurologisten haittavaikutusten hoidon helpottamiseksi
- sytokiinien vapautumisoireyhtymän ja vakavien neurologisten haittavaikutusten riittävän seurannan varmistamiseksi
- kaikkien oleellisten tietojen potilaille antamisen helpottamiseksi
- sen varmistamiseksi, että haittavaikutuksista ilmoitetaan riittävällä ja asianmukaisella tavalla
- sen varmistamiseksi, että sulatustoimenpiteestä annetaan yksityiskohtaiset ohjeet
- sen varmistamiseksi ennen potilaan hoitoa, että hoitokeskuksessa on käytettävissä jokaiselle potilaalle ainakin yksi annos tosilitsumabia. Pätevällä hoitokeskuksella täytyy olla käytettävissä lisäannoksia tosilitsumabia 8 tunnin kuluessa. Poikkeustapauksessa, jossa tosilitsumabia ei ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa mainitun saatavuushäiriön takia, on varmistettava, että hoitokeskuksella on käytettävissä sopivia vaihtoehtoisia keinoja sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon.

Potilaille tarkoitettu koulutusohjelma

Ohjelman tarkoituksena on kertoa ja selittää potilaille

- Tecartus-valmisteen käyttöön liittyvästä sytokiinien vapautumisoireyhtymän ja vakavien neurologisten haittavaikutusten riskistä
- tarpeesta ilmoittaa välittömästi oireista potilasta hoitavalle lääkärille
- tarpeesta pysyä sen paikan läheisyydessä, jossa Tecartus-valmistetta annettiin, vähintään 4 viikon ajan Tecartus-infusion jälkeen
- tarpeesta pitää potilaskortti aina mukana.

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Tecartus-valmisteen pitkän aikavälin tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi edelleen aikuisilla potilailla, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton manttelisolulyymfooma (MCL), sekä aikuisilla potilailla, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton akuutti lymfoblastinen leukemia (ALL), myyntiluvan haltija toteuttaa hyväksytyt tutkimussuunnitelman mukaisesti prospektiivisen tutkimuksen rekisteristä saatujen tietojen pohjalta ja toimittaa sen tulokset.	MCL: 30. kesäkuuta 2042 ALL: 31. joulukuuta 2042

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Tecartus-valmisteen pitkän aikavälin tehon ja turvallisuuden vahvistamiseksi aikuispotilailla, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton MCL, ja hyötyhaittasapainon vahvistamiseksi naispuolisilla potilailla, iäkkäillä potilailla ja potilailla, joilla on vaikea sairaus, myyntiluvan haltija toimittaa tulokset prospektiivisestä tutkimuksesta, jossa selvitetään hyväksytyt tutkimussuunnitelman mukaisesti tehoa ja turvallisuutta ja joka perustuu tietoihin samasta rekisteristä, jota käytetään Tecartus-valmisteen pitkän aikavälin tehon ja turvallisuuden arviointiin.	30. syyskuuta 2025
Tecartus-valmisteen pitkän aikavälin tehon ja turvallisuuden vahvistamiseksi aikuispotilailla, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton ALL, myyntiluvan haltija toimittaa seurantatulokset kliinisestä ZUMA-3-tutkimuksesta (osa 1 ja osa 2).	31. lokakuuta 2024
Tecartus-valmisteen pitkän aikavälin tehon ja turvallisuuden vahvistamiseksi aikuispotilailla, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton ALL, myyntiluvan haltija toteuttaa rekisterin tietoihin perustuvan prospektiivisen havainnoivan tutkimuksen ja toimittaa sen tulokset sovitun tutkimussuunnitelman mukaisesti.	31. joulukuuta 2027

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

METALLIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tecartus 0,4 – 2×10^8 solua infuusioneste, dispersio
breksukabtageniautoleuseeli (CAR-positiiviset elinkelpoiset T-solut)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Autologiset ihmisen T-solut, jotka on transduoitu CD19:n kimeeristä antigeenireseptoria (CAR) koodittavalla retrovirusvektorilla.
Tämä lääke sisältää ihmisperäisiä soluja.

Sisältö: 0,4 – 2×10^8 CAR-positiivista elinkelpoista T-solua.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Cryostor CS10 (sisältää DMSO:ta), ihmisen albumiini, natriumkloridi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, dispersio
Yksi steriili infuusiopussi.
Sisältö: noin 68 ml soludispersiota.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ei saa säteilyttää.
Sekoita pussin sisältöä varovasti sulatuksen aikana.
Valkosoluja poistavaa suodatinta EI saa käyttää.
SEIS varmista potilaan henkilötunnus ennen infuusiota.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain autologiseen käyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä pakastettuna nestetyyppihöyryssä ≤ -150 °C:ssa.
Ei saa pakastaa uudelleen.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää ihmisen verisoluja.
Käyttämätön lääke tai jätemateriaali on hävitettävä ihmisperäisen jätemateriaalin käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1492/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT

Erä:
Potilaan Kite-tunnus:
Potilaan muut tunnistetiedot:
Potilaan nimi:
Potilaan syntymäaika:
SEC:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INFUUSIOPUSSI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Tecartus $0,4 - 2 \times 10^8$ solua infuusioneste, dispersio
breksukabtageniautoleuseeli (CAR-positiiviset elinkelpoiset T-solut)
Vain laskimoon.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Erä:
Potilaan Kite-tunnus:
Potilaan muut tunnistetiedot:
Potilaan nimi:
Potilaan syntymäaika:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Sisältö: noin 68 ml soludispersiota.

6. MUUTA

Vain autologiseen käyttöön.
Varmista potilaan henkilöllisyys.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Tecartus 0,4 – 2 × 10⁸ solua infuusioneste, dispersio
breksukabtageeniautoleuseeli (CAR-positiiviset elinkelpoiset T-solut)

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkäri antaa sinulle potilaskortin. Lue se huolellisesti ja noudata siinä olevia ohjeita.
- Näytä aina potilaskortti lääkärille tai sairaanhoitajalle käydessäsi vastaanotolla tai sairaalassa.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, kysy lääkäriltäsi tai hoitajaltasi.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

- 1. Mitä Tecartus on ja mihin sitä käytetään**
- 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Tecartus-valmistetta**
- 3. Miten Tecartus-valmiste annetaan**
- 4. Mahdolliset haittavaikutukset**
- 5. Tecartus-valmisteen säilyttäminen**
- 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

1. Mitä Tecartus on ja mihin sitä käytetään

Tecartus on geeniterapialääke, jota käytetään aikuisille manttelisolulymfooman ja B-solujen akuutin lymfoblastisen leukemian (ALL) hoitoon. Sitä käytetään, kun muut lääkkeet eivät enää tehoa (uusiutunut tai hoitoon reagoimaton tauti). Lääke valmistetaan yksilöllisesti sinua varten omista valkosoluistasi, joita on muunneltu, ja se tunnetaan breksukabtageeniautoleuseelina.

Manttelisolulymfooma ja B-solujen akuutti lymfoblastinen leukemia (ALL) ovat immuunijärjestelmän (kehon puolustusjärjestelmän) osan syöpiä. Ne vaikuttavat B-lymfosyyteiksi kutsuttuihin veren valkosoluihin. Sekä manttelisolulymfoomassa että B-solujen akuutissa lymfoblastisessa leukemiassa B-lymfosyytit kasvavat hallitsemattomasti ja kertyvät imukudokseen, luuytimeen tai vereen.

Miten Tecartus vaikuttaa

Verestäsi kerätään valkosoluja, joita muunnellaan geneettisesti niin, että ne voivat kohdentua elimistössäsi oleviin syöpäsoluihin. Kun Tecartus annetaan infuusiona vereen, muunnellut valkosolut tappavat syöpäsoluja.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Tecartus-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Tecartus-valmistetta

- jos olet allerginen tämän lääkkeen jollekin aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet olevasi allerginen jollekin näistä, käänny lääkärin puoleen.
- jos sinulle ei voida antaa veren valkosolujen määrää vähentävää lääkettä (*lymfosyyttejä poistavaa solunsalpaajahoitoa*) (ks. myös kohta 3, Miten Tecartus-valmiste annetaan).

Varoitukset ja varotoimet

Tecartus on valmistettu omista valkosoluistasi, ja sitä saa antaa vain sinulle (*autologinen käyttö*).

Kokeet ja tutkimukset

Ennen kuin sinulle annetaan Tecartus-valmistetta, lääkäri

- tutkii sinulta keuhkot, sydämen, munuaiset ja verenpaineen
- tarkastaa, onko sinulla infektion tai tulehduksen merkkejä, ja päättää, tarvitsetko hoitoa ennen kuin sinulle annetaan Tecartus-valmistetta
- tutkii, onko syöpäsi pahenemassa
- tarkastaa, onko sinulla merkkejä käänteishyljintäsairaudesta, joka voi ilmetä elinsiirron jälkeen. Se ilmenee, kun siirretyt solut hyökkäävät kehoasi vastaan aiheuttaen oireita, kuten ihottumaa, pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja verisiä ulosteita.
- tutkii, onko veressäsi virtsahappoa ja selvittää, kuinka paljon syöpäsoluja veressäsi on. Tämän perusteella saadaan tietää, onko todennäköistä, että sinulle kehittyy *tuumorilyysioireyhtymäksi* kutsuttu tila. Sinulle voidaan antaa lääkkeitä tämän tilan estämiseksi.
- tutkii, onko sinulla hepatiitti B-, hepatiitti C- tai HIV-infektio
- tarkistaa, oletko saanut rokotuksen edeltävien 6 viikon aikana tai suunnitteletko rokotuksen ottamista muutaman seuraavan kuukauden sisällä
- tarkistaa, oletko saanut jotakin aiempaa hoitoa, joka kohdistuu CD19-nimiseen proteiiniin.

Joissakin tapauksissa suunniteltua Tecartus-hoitoa ei välttämättä voida antaa. Jos Tecartus-infuusio viivästyy yli 2 viikolla sen jälkeen, kun olet saanut lymfosyyttejä poistavaa solunsalpaajahoitoa, saatat tarvita lisää solunsalpaajahoitoa (ks. myös kohta 3, Miten Tecartus-valmiste annetaan).

Tecartus-valmisteen annon jälkeen

Jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista, ilmoita välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle tai hakeudu heti ensiapuun:

- vilunväristykset, hyvin voimakas väsymys, heikotus, heitehuimaus, päänsärky, yskä, hengenahdistus, sydämen nopea tai epäsäännöllinen syke, voimakas pahoinvointi, oksentelu tai ripuli, sillä nämä saattavat olla oireita tilasta, jota kutsutaan sytokiinin vapautumisoireyhtymäksi. Mittaa lämpötilasi kahdesti päivässä 3–4 viikon ajan Tecartus-hoidon jälkeen. Jos lämpötilasi on korkea, käy välittömästi lääkärin vastaanotolla.
- kouristuskohaus, vapina tai puhevaikeudet tai epäselvä puhe, tajunnan menetys tai alentunut tajunnantaso, sekavuus tai ajan ja paikan tajun hämärtyminen, tasapainon tai koordinaation menetys
- kuume (esim. yli 38 °C), joka saattaa olla infektion oire
- hyvin voimakas väsymys, heikotus ja hengenahdistus, jotka saattavat olla oireita punasolujen puutoksesta
- alttius verenvuodolle tai mustelmille, mikä saattaa olla oire verihitaleiksi kutsuttujen solujen pienestä määrästä.

Jos mikä tahansa edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa.

Lääkäri tarkistaa säännöllisesti verisolujesi määrät, koska useiden eri verisolujen ja muiden veren ainesosien määrät voivat pienentyä.

Sinulta kysytään, voidaanko sinut liittää rekisteriin vähintään 15 vuodeksi Tecartus-valmisteen pitkäaikaisten vaikutusten selvittämiseksi paremmin.

Älä luovuta verta, elimiä, kudoksia tai soluja siirteitä varten.

Lapset, nuoret ja nuoret aikuiset

Tecartus-valmistetta ei saa käyttää lapsille, alle 18 vuoden ikäisille nuorille eikä alle 26 vuoden ikäisille nuorille aikuisille.

Muut lääkevalmisteet ja Tecartus

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Ennen kuin sinulle annetaan Tecartus-valmistetta, kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos otat mitä tahansa immuunijärjestelmää heikentäviä lääkkeitä, kuten kortikosteroideja, sillä nämä lääkkeet voivat muuttaa Tecartus-valmisteen vaikutusta.

Erityisesti sinulle ei pidä antaa tiettyjä rokotteita, joita kutsutaan eläviä taudinaiheuttajia sisältäviksi rokotteiksi:

- edeltävien 6 viikon aikana ennen kuin sinulle annetaan lyhyt lymfosyyttejä poistava solunsalpaajahoito kehosi valmistelemiseksi Tecartus-soluja varten
- Tecartus-hoidon aikana
- hoidon jälkeen, kun immuunijärjestelmä on toipumassa.

Keskustele lääkärin kanssa, jos tarvitset rokotuksia.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Tämä johtuu siitä, että Tecartus-valmisteen vaikutuksia raskaana olevilla tai imettävillä naisilla ei tunneta. Se voi vahingoittaa syntymätöntä tai imetettävää lastasi.

- Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana Tecartus-hoidon jälkeen, keskustele välittömästi lääkärin kanssa.
- Sinulle tehdään raskaustesti ennen hoidon aloittamista. Tecartus on mahdollista antaa vain, mikäli tulokset osoittavat, että et ole raskaana.

Keskustele raskaudesta lääkärin kanssa, jos olet saanut Tecartus-hoitoa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tecartus voi aiheuttaa ongelmia, kuten tajunnantason muuttumista tai heikkenemistä, sekavuutta ja kouristuskohtauksia, 8 viikon kuluessa sen antamisesta.

Älä aja äläkä käytä raskaita koneita tai osallistu valppautta edellyttävään toimintaan vähintään 8 viikkoon Tecartus-hoidon jälkeen tai ennen kuin lääkäri kertoo sinulle, että olet toipunut täysin.

Tecartus sisältää natriumia, dimetyylisulfoksidia (DMSO) ja gentamisiinia

Yksi infuusiopussi tätä lääkettä sisältää 300 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa). Tämä vastaa 15 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle. Se sisältää myös DMSO:ta ja gentamisiinia, jotka voivat aiheuttaa vaikeita yliherkkyysoireita.

3. Miten Tecartus-valmiste annetaan

Tecartus-valmisteen antaa sinulle aina terveydenhuollon ammattilainen.

- Koska Tecartus valmistetaan omista veren valkosoluistasi, sinulta kerätään soluja lääkkeen valmistamiseksi. Lääkäri ottaa jonkin verran verta laskimoosi asetetulla katetrilla (toimenpide, jota kutsutaan *leukafereesiksi*). Tietyt valkosolut erotetaan verestäsi ja loput verestäsi palautetaan laskimoosi. Tämä voi kestää 3–6 tuntia, ja se voi olla tarpeen toistaa.
- Valkosolut lähetetään valmistuskeskukseen, jossa Tecartus-valmisteesi valmistetaan. Tecartus-valmisteen valmistaminen kestää yleensä noin 2–3 viikkoa, mutta aika voi vaihdella.

Lääkkeet, jotka annetaan sinulle ennen Tecartus-hoitoa

Muutama päivä ennen kuin saat Tecartus-valmistetta, sinulle annetaan lymfosyyttejä poistavaa solunsalpaajahoitoa, jotta Tecartus-valmisteen sisältämät muunnellut valkosolut voivat monistua elimistössäsi, kun lääke annetaan sinulle.

Tecartus-valmisteen antoa edeltävien 30–60 minuutin aikana sinulle voidaan antaa muita lääkkeitä infuusioreaktioiden ja kuumeen estämiseksi. Näitä muita lääkkeitä voivat olla

- parasetamoli
- antihistamiini, kuten difenhydramiini.

Miten sinulle annetaan Tecartus-valmistetta

Tecartus-valmisteen antaa sinulle aina lääkäri pätevässä hoitokeskuksessa.

- Tecartus annetaan kerta-annoksena.
- Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle yhden infuusion Tecartus-valmistetta laskimoon asetetun katetrin kautta (*laskimonsisäinen infuusio*) noin 30 minuutin kuluessa.
- Tecartus on geneettisesti muunneltu versio omista valkosoluistasi. Siksi Tecartus-valmistetta käsittelevä terveydenhuollon ammattilainen noudattaa asianmukaisia varotoimia (käyttämällä suojakäsineitä ja -laseja) mahdollisten tartuntatautien välttämiseksi ja noudattaa paikallisia ihmisperäisen jättemateriaalin käsittelyä koskevia ohjeita valmisteen kanssa kosketuksissa olleen materiaalin puhdistamiseksi ja hävittämiseksi.

Sen jälkeen, kun sinulle on annettu Tecartus-valmistetta

- Sinun on pysyttävä sen sairaalan lähellä, jossa sinua hoidettiin, vähintään 4 viikon ajan Tecartus-hoidon jälkeen. Lääkäri suosittelee, että käyt sairaalassa päivittäin vähintään 10 päivän ajan tai että pysyt sairaalassa osastopotilaana Tecartus-hoidon jälkeisten 10 päivän ajan. Näin tehdään, jotta lääkäri voi tarkistaa, toimiiko hoitosi, ja auttaa sinua, jos sinulla on haittavaikutuksia.

Jos sinulta jää vastaanottokäynti väliin, soita lääkärille tai hoitokeskukseen mahdollisimman pian uuden ajan varaamiseksi.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Älä yritä itse hoitaa haittavaikutuksiasi.

Tecartus voi aiheuttaa haittavaikutuksia, jotka voivat olla vakavia tai hengenvaarallisia. **Hakeudu heti lääkärin hoitoon**, jos saat jonkin seuraavista haittavaikutuksista Tecartus-infuusion jälkeen.

Hyvin yleiset: saattaa ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä

- Kuume, vilunväristykset, matala verenpaine, joka saattaa aiheuttaa oireita, kuten heitehuimaus, heikotus, nesteen kertyminen keuhkoihin, mikä saattaa olla vaikea oire ja voi johtaa kuolemaan (nämä kaikki ovat *sytokiinin vapautumisoireyhtymäksi* kutsutun tilan oireita).
- Tajunnan menetys tai alentunut tajunnantaso, sekavuus tai muistinmenetys aivotoiminnan häiriöiden takia, puhevaikeudet tai epäselvä puhe, tahdosta riippumaton vapina, kouristuskohotukset, äkillinen sekavuus, johon liittyy kiihtyneisyyttä, ajan ja paikan tajun hämärtymistä, hallusinaatioita tai ärtyneisyyttä (*delirium*).
- Kuume tai vilunväristykset, jotka saattavat olla infektion oireita.

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Alla on lueteltu muita mahdollisia haittavaikutuksia. Kerro lääkärille välittömästi, jos nämä haittavaikutukset muuttuvat vaikeiksi tai vakaviksi.

Hyvin yleiset: saattaa ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä

- Poikkeavan vähäinen veren valkosolumäärä, joka saattaa suurentaa infektoriskiä.
- Veren hyytymiseen osallistuvien solujen vähäinen määrä (*trombosytopenia*): oireita voivat olla voimakas tai pitkittynyt verenvuoto tai mustelmat.
- Korkea verenpaine.
- Veren punasolujen (happea kuljettavien solujen) alhainen määrä: oireita voivat olla hyvin voimakas väsymys ja jaksamattomuus.
- Hyvin voimakas väsymys.
- Nopea tai hidas sydämensyke.
- Kudosten hapensaannin heikkeneminen: oireita voivat olla ihon värimuutokset, sekavuus tai nopea hengitys.
- Hengenahdistus, yskä.
- Voimakas verenvuoto.
- Pahoinvointi, ummetus, ripuli, vatsakipu, oksentelu.
- Lihaskipu, nivelkipu, luukipu, raajakipu.
- Jaksamattomuus tai voimattomuus, lihasheikkous, liikkumisvaikeudet, lihaskouristukset.
- Päänsärky.
- Munuaisvaivat, joiden takia elimistöön kertyy nestettä, nesteen kertyminen kudoksiin (*turvotus*), mikä voi johtaa painonnousuun ja hengitysvaikeuksiin.
- Verikokeissa näkyvät suuret virtsahappo- ja sokeri- eli glukoosipitoisuudet.
- Verikokeissa näkyvät alhaiset natrium-, magnesium-, fosfaatti-, kalium- tai kalsiumpitoisuudet.
- Heikentynyt ruokahalu, suukipu.
- Univaikeudet, ahdistuneisuus.
- Raajojen turvotus, nesteen kertyminen keuhkojen ympärille (*pleuraeffuusio eli keuhkopussin nestekertymä*).
- Ihottuma tai iho-ongelmat.
- Verikokeissa näkyvä immunoglobuliinien vähäinen määrä, joka saattaa johtaa infektioihin.
- Verikokeissa näkyvät suurentuneet maksaentsyymi-arvot.
- Hermokipu.

Yleiset: saattaa ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä

- Verikokeissa näkyvät alhaiset albumiinipitoisuudet.
- Verikokeissa näkyvät suuret bilirubiinipitoisuudet.
- Epäsäännöllinen sydämensyke (*rytmihäiriö*).
- Kehon liikkeiden hallitsemattomuus.
- Suun kuivuminen, elimistön kuivuminen (*dehydraatio*), nielemisvaikeudet.
- Vähentynyt virtsaneritys (edellä kuvattujen munuaisvaivojen vuoksi).
- Hengästyneisyys (*hengitysvaje*).

- Hengitysvaikeudet, joiden takia kokonaisten lauseiden puhuminen on mahdotonta, yskä keuhkoissa olevan nesteen takia.
- Kallonsisäisen paineen suureneminen.
- Verihyytymät: oireita voivat olla rinnan tai yläselän kipu, hengitysvaikeudet, veriyskä tai kouristava kipu, yhden alaraajan turpoaminen tai ihon kuumotus ja tummuminen kivuliaan alueen ympärillä.
- Veren heikentynyt hyytymiskyky (*koagulopatia*): oireita voivat olla voimakas tai pitkittynyt verenvuoto tai mustelmat.
- Näkökykyä heikentävät muutokset (*näön heikentyminen*).
- Yliherkkyys: oireita ovat esimerkiksi ihottuma, nokkosihottuma, kutina, turvotus ja voimakas allerginen reaktio (anafylaksia).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Tecartus-valmisteen säilyttäminen

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain lääkäreille.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksen etiketissä ja infuusiopussissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Säilytä pakastettuna nestetyyppihöyryssä ≤ -150 °C:ssa, kunnes valmiste sulatetaan käyttöä varten. Ei saa pakastaa uudelleen.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tecartus sisältää

Vaikuttava aine on breksukabtageeniautoleuseeli ($0,4 - 2 \times 10^8$ solua sisältävä dispersio infuusiota varten). Yksi potilaskohtainen kertainfuusiopussi sisältää noin 68 ml CD19-CAR-positiivisia elinkelpoisia T-soluja dispersiona, tavoiteannoksena 2×10^6 CD19-CAR-positiivista elinkelpoista T-solua/kg manttelisolulymfooman hoitoon ja tavoiteannoksena 1×10^6 CD19-CAR-positiivista elinkelpoista T-solua/kg B-solujen akuutin lymfoblastisen leukemian hoitoon.

Muut aineet (apuaineet) ovat Cryostor CS10 (sisältää DMSO:ta), natriumkloridi ja ihmisen albumiini. Katso kohta 2, osio ”Tecartus sisältää natriumia, dimetyylisulfoksidia (DMSO) ja jäännösgentamisiinia”.

Tämä lääke sisältää geenimuunneltuja ihmisen verisoluja.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Tecartus on kirkas tai läpinäkymätön, valkoinen tai punainen dispersio infuusiota varten. Se toimitetaan infuusiopussissa, joka on yksittäispakkauksena metallikotelossa. Kertainfuusiopussi sisältää noin 68 ml soludispersiota.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan.

Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

<----->

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

On tärkeää, että luet kaikki tämän toimenpiteen tiedot ennen Tecartus-valmisteen antamista.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varoimet

Tecartus-valmiste on kuljetettava hoitoyksikön sisällä suljetuissa, hajoamattomissa, vuotamattomissa säiliöissä.

Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisen verisoluja. Terveydenhuollon ammattilaisten on Tecartus-valmistetta käsitellessään noudatettava asianmukaisia varotoimia (käytettävä suojakäsineitä ja -laseja) mahdollisten tartuntatautien välttämiseksi.

Tecartus-valmisteen kanssa mahdollisesti kosketuksissa olleet työskentelytasot ja materiaalit on dekontaminoitava ihmisperäisen jätteen käsittelyä koskevien paikallisten menettelyohjeiden mukaisesti.

Infusion antoa edeltävät valmistelut

- Varmista, että potilaan henkilöllisyys (henkilötunnus) vastaa Tecartus-metallikotelon potilastunnisteita.
- Tecartus-infusiopussia ei saa poistaa metallikotelosta, jos potilaskohtaisen etiketin tiedot eivät vastaa sen potilaan tietoja, jolle hoito on tarkoitus antaa.
- Kun potilaan henkilötunnus on vahvistettu, poista infusiopussi metallikotelosta.
- Tarkista, että metallikotelon etiketin potilastiedot vastaavat pussin etiketin tietoja.
- Tarkasta ennen valmisteen sulattamista, ettei infusiopussi ole rikkoutunut. Jos pussi ei ole ehjä, noudata paikallista ohjeistusta ihmisperäisen jättemateriaalin käsittelystä (tai ota välittömästi yhteyttä Kiteen).

Sulatus

- Pakkaa infusiopussi toisen pussin sisään.
- Sulata Tecartus-valmistetta noin 37 °C:ssa joko vesihauteessa tai kuivasulatusmenetelmällä, kunnes infusiopussissa ei näy enää jäätä. Sekoita pussin sisältöä varovasti paakkuuntuneen soluaineksen hajottamiseksi. Jos näkyviä solupaakkuja on jäljellä, jatka pussin sisällön varovaista sekoittamista. Pienten soluainepaakkujen pitäisi hajota, kun valmistetta sekoitetaan varovasti käsin. Tecartus-valmistetta ei saa pestä, sentrifugoida eikä suspendoida uudelleen uuteen väliaineeseen ennen infuusiota. Sulattaminen kestää noin 3–5 minuuttia.
- Sulattamisen jälkeen Tecartus säilyy huoneenlämmössä (20–25 °C) enintään 3 tuntia. Infuusio on kuitenkin aloitettava 30 minuutin kuluessa siitä, kun valmiste on täysin sulanut.

Valkosoluja poistavaa suodatinta EI saa käyttää.

Anto

- Lääke täytyy antaa pätevässä kliinisessä hoitokeskuksessa. Sen saa antaa lääkäri, joka on perehtynyt hematologisten syöpien hoitoon ja saanut koulutuksen Tecartus-valmisteen antamiseen ja sillä hoidettujen potilaiden hoitamiseen.
- Varmista, että ennen infuusion antamista ja toipumisjakson aikana on saatavilla ainakin yksi annos tosilitsumabia potilasta kohti ja ensiapuvälineet. Sairaalalla on oltava käytettävissä lisäannos tosilitsumabia 8 tunnin kuluessa edellisen annoksen antamisesta. Poikkeustapauksessa, jossa tosilitsumabia ei ole saatavilla Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa mainitun saatavuushäiriön takia, varmista, että hoitokeskuksella on käytettävissä sopivia vaihtoehtoisia keinoja sytokiinin vapautumisoireyhtymän hoitoon tosilitsumabin sijaan.
- Potilaan henkilöllisyyden on vastattava infusiopussin potilastunnisteita.
- Tecartus on tarkoitettu vain autologiseen käyttöön.
- Tecartus on annettava laskimoinfuusiona käyttäen lateksitonta laskimoinfuusioletkua ilman valkosoluja poistavaa suodatinta 30 minuutin kuluessa joko painovoiman avulla tai peristalttisella pumpulla.
- Sekoittele pussia varovasti infuusion aikana solujen paakkuuntumisen estämiseksi. Infusiopussin koko sisältö on käytettävä infuusioon.
- Infusioletkun täyttämiseen ennen infuusiota ja huuhteluun infuusion jälkeen on käytettävä steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta (0,154 mmol natriumia/ml). Kun koko Tecartus-annos on infusoitu, infusiopussi on huuhdeltava 10–30 ml:lla 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta (jälkihuuhtelu). Näin varmistetaan, että potilas saa infusiona mahdollisimman paljon soluja.

Lääkevalmisteen hävittämistä koskevat varotoimet

Käyttämätön lääkevalmiste ja kaikki materiaali tai jättemateriaali, joka on ollut kosketuksessa Tecartus-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte), on käsiteltävä ja hävitettävä tartuntavaarallisena jätteenä ihmisperäisen jättemateriaalin käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

Tahaton altistus

Tahattoman altistuksen sattuessa on noudatettava ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevia paikallisia ohjeita, joita voivat olla mm. kontaminoituneen ihon peseminen ja kontaminoituneiden vaatteiden riisuminen. Tecartus-valmisteen kanssa mahdollisesti kosketuksissa olleet työskentelytasot ja materiaalit on dekontaminoitava asianmukaisella desinfiointiaineella.

LIITE IV

**EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON PÄÄTELMÄT YHDEN VUODEN
MARKKINOINTISUOJAA KOSKEVASTA PYYNNÖSTÄ**

Euroopan lääkeviraston päätelmät:

- **yhden vuoden markkinointisuoja**

Lääkevalmistekomitea on arvioinut myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot ottaen huomioon asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 11 kohdan määräykset ja katsoo, että uudesta terapeuttisesta käyttöaiheesta koituu merkitsevää kliinistä etua aiempiin hoitoihin verrattuna. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa.