

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tecartus 0,4 –  $2 \times 10^8$  ląstelių infuzinė dispersija

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

### 2.1 Bendras aprašymas

Tecartus (breksukabtagenas autoleucelas) yra genetiškai modifikuotų autologinių ląstelių vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra T ląstelių, *ex vivo* transdukuotų retrovirusiniu vektoriumi, koduojančiu anti-CD19 chimerinį antigeno receptorių (CAR), kurį sudaro pelių anti-CD19 vienos grandinės kintamas fragmentas (angl. *single chain variable fragment*, scFv), susijungęs su CD28 kostimuliuojančiu domenu ir CD3 zeta signaliniu domenu.

### 2.2. Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

#### Mantijos ląstelių limfoma

Kiekviename konkrečiam pacientui skirtame Tecartus infuziniame maišelyje yra breksukabtageno autoleucelo, kuriame yra nuo serijos priklausanti autologinių T ląstelių, genetiškai modifikuotų ekspresuoti anti-CD19 chimerinio antigeno receptorių (CAR teigiamas gyvybingas T ląsteles), koncentracija. Vaistinis preparatas yra supakuotas į vieną infuzinį maišelį, ląstelių infuzinės dispersijos pavidalu, kuriame iš viso yra tikslinė  $2 \times 10^6$  anti-CD19 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių/kg kūno svorio dozė (ribos:  $1 \times 10^6$  –  $2 \times 10^6$  ląstelių/kg). Daugiausia gali būti  $2 \times 10^8$  anti-CD19 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių, suspenduotų „Cryostor“ CS10 tirpale.

Kiekviename infuziniame maišelyje yra maždaug 68 ml infuzinės dispersijos.

#### Ūminė limfoblastinė leukemija

Kiekviename konkrečiam pacientui skirtame Tecartus infuziniame maišelyje yra breksukabtageno autoleucelo, kuriame yra nuo serijos priklausanti autologinių T ląstelių, genetiškai modifikuotų ekspresuoti anti-CD19 chimerinio antigeno receptorių (CAR teigiamas gyvybingas T ląsteles), koncentracija. Vaistinis preparatas yra supakuotas į vieną infuzinį maišelį, ląstelių infuzinės dispersijos pavidalu, kuriame iš viso yra tikslinė  $1 \times 10^6$  anti-CD19 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių/kg kūno svorio dozė. Daugiausia gali būti  $1 \times 10^8$  anti-CD19 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių, suspenduotų „Cryostor“ CS10 tirpale.

Kiekviename infuziniame maišelyje yra maždaug 68 ml infuzinės dispersijos.

#### Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra 300 mg natrio.

Kiekvienoje dozėje (viename Tecartus mililitre) yra 0,05 ml dimetilsulfoksido (DMSO).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

### 3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinė dispersija.

Skaidri arba nepermatoma, nuo baltos iki raudonos spalvos dispersija.

### 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

#### 4.1 Terapinės indikacijos

##### Mantijos ląstelių limfoma

Tecartus skirtas suaugusių pacientų, sergančių recidyvuojančia arba refrakterine mantijos ląstelių limfoma (MLL), po dviejų ar daugiau sisteminės terapijos kursų, kurios sudėtyje buvo Brutono tirozinkinazės (BTK) inhibitorius, gydymui.

##### Ūminė limfoblastinė leukemija

Tecartus skirtas ne jaunesnių kaip 26 metų suaugusių pacientų, sergančių recidyvuojančia arba refrakterine B ląstelių prekursorių ūmine limfoblastine leukemija (ŪLL), gydymui.

#### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Tecartus specializuotame gydymo centre turi skirti gydytojas, turintis piktybinių kraujo ligų gydymo patirties ir išmokytas pacientams, gydomiems Tecartus, skirti vaistinį preparatą ir kontroliuoti jų būklę. Prieš infuziją reikia paruošti bent 1 dozę tocilizumabo, skirtą panaudoti pasireiškus citokinų išsiskyrimo sindromui (CIS), ir skubios pagalbos priemonės. Specializuotas gydymo centras privalo užsitikrinti galimybę 8 valandų laikotarpiu po kiekvienos ankstesnės dozės gauti papildomą tocilizumabo dozę. Išimtiniais atvejais, kai tocilizumabo nėra dėl stygiaus, kuris yra įtrauktas į Europos vaistų agentūros trūkstamų vaistinių preparatų sąrašą, prieš infuziją būtina pasiruošti tinkamas tocilizumabui alternatyvias priemones gydyti CIS.

##### Dozavimas

Tecartus skirtas tik autologiniam vartojimui (žr. 4.4 skyrių).

##### *Mantijos ląstelių limfoma*

Gydymą sudaro viena infuzinė dozė, atitinkanti CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių infuzinės dispersijos kiekį, esantį vienoje talpyklėje. Tikslinė dozė yra  $2 \times 10^6$  CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių vienam kg kūno svorio (ribos:  $1 \times 10^6$ – $2 \times 10^6$  ląstelių/kg), o daugiausia gali būti  $2 \times 10^8$  CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių 100 kg ir daugiau sveriantiems pacientams.

MLL sergantiems pacientams Tecartus rekomenduojama sulašinti praėjus 3–14 dienų po limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos pabaigos. Prieš pradėdant limfocitų skaičių mažinantį gydymo režimą, turi būti patvirtintas gydymo prieinamumas.

##### *Paruošiamasis MLL pacientų gydymas (limfocitų skaičių mažinanti chemoterapija)*

- Prieš Tecartus infuziją reikia į veną skirti limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos režimą, kurį sudaro 500 mg/m<sup>2</sup> ciklofosfamido ir 30 mg/m<sup>2</sup> fludarabino. Tai rekomenduojama atlikti 5-ą, 4-ą ir 3-ią dienas prieš Tecartus infuziją.

##### *Ūminė limfoblastinė leukemija*

Gydymą sudaro viena infuzinė dozė, atitinkanti CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių infuzinės dispersijos kiekį, esantį vienoje talpyklėje. Tikslinė dozė yra  $1 \times 10^6$  CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių vienam kg kūno svorio, o daugiausia gali būti  $1 \times 10^8$  CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių 100 kg ir daugiau sveriantiems pacientams.

ŪLL sergantiems pacientams Tecartus rekomenduojama sulašinti praėjus 2–14 dienų po limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos pabaigos. Prieš pradėdant limfocitų skaičių mažinantį gydymo režimą, turi būti patvirtintas gydymo prieinamumas.

#### *Paruošiamasis ŪLL pacientų gydymas (limfocitų skaičių mažinanti chemoterapija)*

Prieš Tecartus infuziją reikia į veną skirti limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos režimą, kurį sudaro 900 mg/m<sup>2</sup> ciklofosfamido, sulašinamo per 60 minučių. Tai rekomenduojama atlikti 2-ą dieną prieš Tecartus infuziją. Prieš Tecartus infuziją reikia skirti 25 mg/m<sup>2</sup> fludarabino, kuris sulašinamas per 30 minučių. Tai rekomenduojama atlikti 4-ą, 3-ią ir 2-ą dieną prieš Tecartus infuziją.

#### *Mantijos ląstelių limfoma ir ūminė limfoblastinė leukemija*

##### *Premedikacija*

- Siekiant sumažinti galimas ūmines reakcijas į infuziją, likus maždaug 1 valandai iki infuzijos, rekomenduojama skirti 500–1000 mg geriamojo paracetamolio ir 12,5–25 mg į veną vartojamo arba geriamojo difenhidramino (arba lygiaverčio vaistinio preparato).
- Profilaktiškai vartoti sisteminių kortikosteroidų nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

##### *Stebėjimas prieš infuziją*

- Kai kuriems rizikos grupės pacientams gali būti tikslinga atidėti Tecartus infuziją (žr. „Priežastys, dėl kurių reikia atidėti gydymą“ 4.4 skyriuje).

##### *Stebėjimas po infuzijos*

- Po infuzijos pacientus reikia pirmąsias 10 dienų kasdien stebėti vertinant, ar neatsiranda galimo CIS, neurologinių reiškinių ir kito toksinio poveikio požymių bei simptomų. Gydytojai turi apsvarstyti hospitalizavimo poreikį pirmąsias 10 dienų po infuzijos arba pasirodžius pirmiesiems CIS ir (arba) neurologinių reiškinių požymiams arba simptomams.
- Pasibaigus pirmosioms 10 dienų po infuzijos, pacientas turi būti stebimas gydytojo nuožiūra.
- Pacientams reikia nurodyti, kad jie ne mažiau kaip 4 savaites po infuzijos būtų netoli specializuoto gydymo centro (ne didesniu kaip 2 valandų kelionės atstumu).

#### Ypatingos populiacijos

##### *Senyvi pacientai*

≥65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia.

##### *Pacientai, kurių hepatito B viruso (HBV), hepatito C viruso (HCV) arba žmogaus imunodeficitu viruso (ŽIV) serologinio tyrimo rezultatai teigiami*

Pacientams, kuriems nustatytas teigiamas ŽIV, aktyvaus HBV ar aktyvaus HCV infekcijos tyrimo rezultatas, Tecartus nebuvo gamintas. Todėl nauda ir rizika šiai populiacijai dar nenustatyta.

##### *Vaikų populiacija*

Tecartus saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

#### Vartojimo metodas

Tecartus skirtas tik leisti į veną.

Tecartus negalima švitinti. NENAUDOKITE leukocitus sulaikančio filtro.

Prieš skyrimą reikia patvirtinti, kad paciento tapatybė atitinka unikalią ant Tecartus infuzinio maišelio ir kasetės nurodytą paciento informaciją.

##### *Skyrimas*

- Negalima naudoti leukocitus sulaikančio filtro.

- Prieš infuziją ir stebėjimo laikotarpiu reikia būti pasiruošus skirti tocilizumabą ir taikyti skubios pagalbos priemones. Išimtiniais atvejais, kai tocilizumabo nėra dėl stygiaus, kuris yra įtrauktas į Europos vaistų agentūros trūkstamų vaistinių preparatų sąrašą, prieš infuziją būtina pasiruošti tinkamas tocilizumabui alternatyvias priemones gydyti CIS.
- Tik autologiniam vartojimui; reikia patikrinti, ar paciento ID atitinka pacientą identifikuojančią informaciją, nurodytą ant Tecartus maišelio.
- Užpildžius infuzijos sistemą, visą Tecartus maišelio turinį reikia sulašinti per 30 minučių, veikiant sunkio jėgai ar naudojant peristaltinį siurblių.

Išsamią Tecartus paruošimo, vartojimo, atsitiktinio poveikio ir šalinimo instrukciją žr. 6.6 skyriuje.

### 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Reikia atsižvelgti į limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos kontraindikacijas.

### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

#### Atsekamumas

Turi būti taikomi pažangiosios terapijos ląstelių pagrindu pagamintų vaistinių preparatų atsekamumo reikalavimai. Siekiant užtikrinti atsekamumą, reikia 30 metų saugoti vaistinio preparato pavadinimą, serijos numerį ir gydyto paciento vardą ir pavardę.

#### Autologinis vartojimas

Tecartus yra skirtas tik autologiniam vartojimui, ir visais atvejais jį draudžiama vartoti kitiems pacientams. Prieš infuziją patikrinta paciento tapatybė turi atitikti pacientą identifikuojančią informaciją, nurodytą ant Tecartus infuzinio maišelio ir kasetės. Jei informacija, kuri nurodyta pacientui specialiai skirtos kasetės etiketėje, neatitinka nustatytos paciento tapatybės, Tecartus infuzuoti negalima.

#### Bendra informacija

Reikia atsižvelgti į limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos įspėjimus ir atsargumo priemones.

#### Stebėjimas po infuzijos

Po infuzijos pacientus reikia pirmąsias 10 dienų kasdien stebėti vertinant, ar neatsiranda galimo CIS, neurologinių reiškinių ir kito toksinio poveikio požymių bei simptomų. Gydytojai turi apsvarstyti hospitalizavimo poreikį pirmąsias 10 dienų po infuzijos arba pasirodžius pirmiesiems CIS ir (arba) neurologinių reiškinių požymiams arba simptomams. Praėjus pirmosioms 10 dienų po infuzijos, pacientas turi būti stebimas gydytojo nuožiūra.

Nurodykite pacientams, kad jie ne mažiau kaip 4 savaites po infuzijos būtų netoli specializuoto gydymo centro ir kad atsiradus CIS ar neurologinių nepageidaujamų reakcijų požymiams ar simptomams nedelsdami kreiptųsi į gydytoją. Atsižvelgiant į reakcijos sunkumą, reikia apsvarstyti, ar nėra tikslinga stebėti gyvybinius požymius ir organų funkcijas.

#### Priežastys, dėl kurių reikia atidėti gydymą

Dėl rizikos, susijusios su gydymu Tecartus, infuziją reikia atidėti, jeigu pacientas turi šių sutrikimų:

- Nepraėjusių sunkių nepageidaujamų reakcijų (ypač plaučių reakcijų, širdies reakcijų arba hipotenziją), įskaitant kilusias po ankstesnių chemoterapijų.

- Aktyvią nevaldomą infekciją arba uždegiminę ligą.
- Aktyvią transplantato prieš šeimininką ligą (angl. *graft-versus-host disease*, GvHD).

Kai kuriais atvejais po limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos schemos taikymo gydymas gali būti atidėtas. Jei infuzija atidėta daugiau kaip 2 savaitėms po pacientui skirtos limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos, limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos režimą reikia taikyti dar kartą (žr. 4.2 skyrių).

### Serologiniai tyrimai

Prieš imant ląsteles Tecartus gamybai, pacientą reikia patikrinti dėl HBV, HCV ir ŽIV (žr. 4.2 skyrių).

### Kraujo, organų, audinių ir ląstelių donorystė

Tecartus gydytiems pacientams draudžiama būti kraujo, organų, audinių ar ląstelių, skirtų transplantacijai, donorais.

### Aktyvi centrinės nervų sistemos (CNS) limfoma

Šio vaistinio preparato vartojimo patirties pacientams, sergantiems aktyvia CNS limfoma, kuri apibūdinama kaip smegenų metastazės, patvirtintos vaizdiniu tyrimu, nėra. Tiriant ŪLL, Tecartus buvo gydomi besimptomiai pacientai, kurie sirgo ne sunkesne kaip CNS-2 liga (apibūdinama kaip būklė, kai cerebrospinaliniame skystyje yra  $< 5/\mu\text{l}$  leukocitų ir aptinkama limfoblastų) ir kuriems nebuvo kliniškai akivaizdžių neurologinių pokyčių, tačiau šios populiacijos duomenų nepakanka. Todėl šioms populiacijoms Tecartus naudos ir rizikos santykis nenustatytas.

### Gretutinė liga

Pacientai, anksčiau turėję arba dabar turintys aktyvų CNS sutrikimą arba kurių sutrikusi inkstų, kepenų, plaučių arba širdies funkcija, nebuvo įtraukti į tyrimus. Tokie pacientai gali būti labiau pažeidžiami toliau aprašytų nepageidaujamų reakcijų padarinių ir jiems gali reikėti ypatingo dėmesio.

### Citokinų išsiskyrimo sindromas

Beveik visi pacientai patiria tam tikro laipsnio CIS. Pavartojus Tecartus, labai dažnai buvo nustatomas sunkus CIS, galintis baigtis mirtimi (laiko iki prasidedant sindromui mediana buvo 3 dienos (ribos: nuo 1 iki 13 dienų)). Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams neatsiranda šių reiškinių požymių ar simptomų, tokių kaip didelis karščiavimas, hipotenzija, hipoksija, šaltkrėtis, tachikardija ir galvos skausmas (žr. 4.8 skyrių). CIS reikia gydyti vadovaujantis gydytojo nuožiūra, atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę ir remiantis 1 lentelėje pateiktu CIS gydymo algoritmu.

Diagnozuojant CIS, reikia atmesti alternatyvias sisteminės uždegiminės reakcijos, įskaitant infekciją, priežastis.

### *Su Tecartus susijusio citokinų išsiskyrimo sindromo gydymas*

Prieš Tecartus infuziją gydymo centras privalo turėti bent po 1 tocilizumabo (interleukino-6 (IL-6) receptorių inhibitoriaus) dozę vienam pacientui, kuri prireikus galėtų būti skirta. Specializuotas gydymo centras turi užsitikrinti galimybę 8 valandų laikotarpiu po kiekvienos ankstesnės dozės gauti papildomą tocilizumabo dozę. Išimtinu atveju, kai tocilizumabo nėra dėl stygiaus, kuris yra įtrauktas į Europos vaistų agentūros trūkstamų vaistinių preparatų sąrašą, gydymo centras privalo užsitikrinti galimybę gauti tinkamą tocilizumabui alternatyvių priemonių CIS gydyti.

Siekiant palengvinti kai kuriuos CIS simptomus, kuriuos patiria Tecartus vartojantys pacientai, buvo sukurti gydymo algoritmai. Kaip apibendrinta 1 lentelėje, tai gali būti tocilizumabo arba tocilizumabo su kortikosteroidais vartojimas. Pacientus, patyrusius 2-ojo arba aukštesnio laipsnio CIS (pvz., hipotenziją, nereaguojančią į skysčius, arba hipoksiją, dėl kurios reikia skirti papildomo deguonies), reikia stebėti atliekant nuolatinius širdies telemetrijos ir pulso oksimetrijos tyrimus. Pacientams,

patyrusiems sunkų CIS, gali būti pravartu atlikti echokardiografiją širdies funkcijai įvertinti. Sunkaus arba gyvybei pavojingo CIS atveju reikia apsvarstyti intensyvios priežiūros palaikomosios terapijos reikalingumą.

Žinoma, kad CIS yra susijęs su taikinių organų (pvz., kepenų, inkstų, širdies ir plaučių) funkcijos sutrikimu. Be to, pasireiškus CIS, gali pasunkėti gretutinė organų patologija. Pacientų, turinčių reikšmingą širdies disfunkciją, būklę reikia valdyti pagal kritinės priežiūros taisykles ir apsvarstyti tokių priemonių kaip echokardiografija reikalingumą. Kai kuriais atvejais, pasireiškus CIS, gali atsirasti makrofagų aktyvacijos sindromas (MAS) ir hemofagocitinė limfocitocitozė (HLH).

Jei CIS yra sunkus arba negaunama atsako į gydymą, reikia apsvarstyti, ar tai nėra hemofagocitinė limfocitocitozė / makrofagų aktyvacijos sindromas (HLH/MAS).

Tecartus toliau plinta ir išlieka po tocilizumabo ir kortikosteroidų skyrimo. Navikų nekrozės faktoriaus (NNF) antagonistų su Tecartus susijusiam CIS valdyti skirti nerekomenduojama.

### 1 lentelė. CIS laipsniai ir gydymo gairės

CIS laipsnis (a)	Tocilizumabas	Kortikosteroidai
<b>1 laipsnis</b> Simptomai, dėl kurių reikia tik simptominio gydymo (pvz., karščiavimas, pykinimas, nuovargis, galvos skausmas, mialgija, bendras negalavimas).	Jei per 24 valandas būklė nepagerėja, skirkite 8 mg/kg tocilizumabo į veną per 1 valandą (negalima viršyti 800 mg).	NT
<b>2 laipsnis</b> Simptomai, dėl kurių reikia vidutinės intervencijos ir kurie į ją reaguoja. Deguonies poreikis mažesnis kaip 40 % FiO <sub>2</sub> arba hipotenzija, reaguojanti į skysčius ar į mažą vieno vazopresinio vaistinio preparato dozę, arba 2-ojo laipsnio toksinis poveikis organams (b).	Skirkite 8 mg/kg tocilizumabo (c) į veną per 1 valandą (negalima viršyti 800 mg). Jei nereaguojama į skysčius, leidžiamus į veną, arba į didinamą palaikomojo deguonies dozę, kai reikia, tocilizumabą skirkite kas 8 valandas. Skirkite ne daugiau kaip 3 dozes per 24 valandas; iš viso skirkite ne daugiau kaip 4 dozes, jei CIS požymiai bei simptomai kliniškai nepalengvėja, arba, jei nėra atsako į antrą ar tolesnes tocilizumabo dozes, apsvarstykite galimybę taikyti alternatyvias CIS gydymo priemones. Jei būklė pagerėja, nebesirkite tocilizumabo.	Jei pradėjus gydyti tocilizumabu per 24 valandas būklė nepagerėja, gydykite kaip 3-iojo laipsnio būklę. Jei būklė pagerėja, laipsniškai sumažinkite kortikosteroidų dozę ir gydykite kaip 1-ojo laipsnio būklę.
<b>3 laipsnis</b> Simptomai, kuriems reikia agresyvios intervencijos ir kurie į ją reaguoja. Deguonies poreikis 40 % FiO <sub>2</sub> ar didesnis arba hipotenzija, kuriai gydyti reikia didelių dozių arba daugiau kaip vieno vazopresinio vaistinio preparato, arba 3-iojo laipsnio toksinis poveikis organams, arba 4-ojo laipsnio transaminitas.	Kaip ir 2-ojo laipsnio atveju	Skirkite po 1 mg/kg metilprednizolono į veną du kartus per parą arba lygiavertę deksametazono dozę (pvz., po 10 mg į veną kas 6 valandas), kol reiškinys palengvės iki 1-ojo laipsnio, tada laipsniškai sumažinkite kortikosteroidų dozę. Jei būklė pagerėja, gydykite kaip 2-ojo laipsnio būklę. Jei būklė nepagerėja, gydykite kaip 4-ojo laipsnio būklę.

CIS laipsnis (a)	Tocilizumabas	Kortikosteroidai
<b>4 laipsnis</b> Gyvybei pavojingi simptomai. Ventilavimo poreikis arba nepertraukiama venoveninė hemodializė, arba 4-ojo laipsnio toksinis poveikis organams (išskyrus transaminitą).	Kaip ir 2-ojo laipsnio atveju	3 dienas skirkite į veną po 1 000 mg metilprednizolono per parą. Jei būklė pagerėja, laipsniškai sumažinkite kortikosteroidų dozę ir gydykite kaip 3-iojo laipsnio būklę. Jei būklė nepagerėja, apsvarstykite, ar nereikia skirti alternatyvių imunosupresantų.

NT = nėra duomenų / netaikoma

(a) Lee et al 2014.

(b) Kaip gydyti neurologinės nepageidaujamos reakcijas, žr. 2 lentelėje.

(c) Išsamesnę informaciją žr. tocilizumabo preparato charakteristikų santraukoje.

### Neurologinės nepageidaujamos reakcijos

Tecartus gydytiems pacientams buvo nustatytos sunkios neurologinės nepageidaujamos reakcijos, dar žinomos kaip su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurologinio toksinio poveikio sindromas (ILSNS), kuris gali būti pavojingas gyvybei arba mirtinas. Laiko nuo Tecartus infuzijos iki prasidedant reakcijoms mediana buvo 7 dienos (ribos: nuo 1 iki 262 dienų) (žr. 4.8 skyrių).

Pacientus, patyrusius 2-ojo arba aukštesnio laipsnio neurologinį toksinį poveikį arba ILSNS, reikia stebėti atliekant nuolatinius širdies telemetrijos ir pulso oksimetrijos tyrimus. Sunkaus arba gyvybei pavojingo neurologinio toksinio poveikio arba ILSNS atveju reikia teikti intensyviosios priežiūros palaikomąją terapiją. Pasireiškus 2-ojo laipsnio arba sunkesnėms nepageidaujamos reakcijoms, reikia apsvarstyti, ar neverta skirti raminamuoju poveikiu nepasižyminčių prieštraukulinių vaistinių preparatų, jei yra klinikinių indikacijų. Siekiant palengvinti Tecartus gydomiems pacientams pasireiškusias neurologinės nepageidaujamos reakcijas, buvo parengti jų gydymo algoritmai. Tai gali būti tocilizumabo (jei tuo pačiu metu nustatytas CIS) ir (arba) kortikosteroidų vartojimas, jei pasireiškė vidutinio sunkumo, sunki arba gyvybei pavojinga reakcija, kaip apibendrinta 2 lentelėje.

### **2 lentelė. Neurologinių nepageidaujamų reakcijų / ILSNS laipsniai ir gydymo gairės**

Laipsnio įvertinimas	Kartu pasireiškia CIS	Kartu nepasireiškia CIS
2 laipsnis	2-ojo laipsnio CIS gydymui skirkite tocilizumabo, kaip nurodyta 1 lentelėje. Jei pradėjus vartoti tocilizumabą per 24 valandas būklė nepagerėja, skirkite po 10 mg deksametazono į veną kas 6 valandas, kol reiškinys palengvės iki 1-ojo arba žemesnio laipsnio, tada laipsniškai sumažinkite kortikosteroidų dozę. Jei būklė pagerėja, nebeskirkite tocilizumabo. Jei būklė vis tiek nepagerėja, gydykite kaip 3-iojo laipsnio būklę.	Skirkite po 10 mg deksametazono į veną kas 6 valandas, kol reiškinys palengvės iki 1-ojo arba žemesnio laipsnio. Jei būklė pagerėja, laipsniškai sumažinkite kortikosteroidų dozę
	Apsvarstykite, ar neverta traukulių profilaktikai skirti raminamuoju poveikiu nepasižyminčių prieštraukulinių vaistinių preparatų (pvz., levetiracetamo).	



Laipsnio įvertinimas	Kartu pasireiškia CIS	Kartu nepasireiškia CIS
3 laipsnis	2-ojo laipsnio CIS gydymui skirkite tocilizumabo, kaip nurodyta 1 lentelėje. Be to, kartu su pirmąja tocilizumabo doze skirkite 10 mg deksametazono į veną ir kartokite šią dozę kas 6 valandas. Tęskite deksametazono vartojimą, kol reiškinys palengvės iki 1-ojo arba žemesnio laipsnio, tada laipsniškai sumažinkite kortikosteroidų dozę. Jei būklė pagerėja, nebeskirkite tocilizumabo ir gydykite kaip 2-ojo laipsnio būklę. Jei būklė vis tiek nepagerėja, gydykite kaip 4-ojo laipsnio būklę.	Skirkite po 10 mg deksametazono į veną kas 6 valandas. Tęskite deksametazono vartojimą, kol reiškinys palengvės iki 1-ojo arba žemesnio laipsnio, tada laipsniškai sumažinkite kortikosteroidų dozę. Jei būklė nepagerėja, gydykite kaip 4-ojo laipsnio būklę.
	Apsvarstykite, ar neverta traukulių profilaktikai skirti raminamuoju poveikiu nepasižyminčių prieštraukulinių vaistinių preparatų (pvz., levetiracetamo).	
4 laipsnis	2-ojo laipsnio CIS gydymui skirkite tocilizumabo, kaip nurodyta 1 lentelėje. Kartu su pirmąja tocilizumabo doze skirkite į veną 1 000 mg metilprednizolono per parą ir dar 2 paras tęskite metilprednizolono po 1000 mg per parą vartojimą į veną. Jei būklė pagerėja, tada gydykite kaip 3-iojo laipsnio būklę. Jei būklė nepagerėja, apsvarstykite, ar nereikia skirti alternatyvių imunosupresantų.	3 dienas skirkite į veną po 1 000 mg metilprednizolono per parą. Jei būklė pagerėja, tada gydykite kaip 3-iojo laipsnio būklę. Jei būklė nepagerėja, apsvarstykite, ar nereikia skirti alternatyvių imunosupresantų.
	Apsvarstykite, ar neverta traukulių profilaktikai skirti raminamuoju poveikiu nepasižyminčių prieštraukulinių vaistinių preparatų (pvz., levetiracetamo).	

### Infekcijos ir febrilinė neutropenija

Gydant Tecartus, labai dažnai nustatytos sunkios infekcijos, kurios gali būti pavojingos gyvybei (žr. 4.8 skyrių).

Prieš infuziją, jos metu ir po jos reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia infekcijos požymių bei simptomų, ir taikyti tinkamą gydymą. Laikantis standartinių įstaigoje galiojančių reikalavimų, reikia profilaktiškai skirti antibiotikų.

Pacientams po Tecartus infuzijos pastebėta febrilinė neutropenija (žr. 4.8 skyrių), kuri gali pasireikšti kartu su CIS. Febrilinės neutropenijos atveju reikia įvertinti, ar nepasireiškia infekcija, ir skirti plataus spektro antibiotikų, skysčių bei taikyti kitus palaikomojo gydymo metodus pagal medicininės indikacijas.

Gauta pranešimų apie pacientams, kurių imuninė sistema nuslopinta, pasireiškusias gyvybei pavojingas ir mirtinas oportunistines infekcijas, įskaitant išplitusias grybelines infekcijas ir viruso reaktyvaciją (pvz., HHV-6 ir progresuojančią daugiažidinę leukoencefalopatiją). Pacientams, kurie patiria neurologinių reiškinių, reikia apsvarstyti šių infekcijų galimybę ir atlikti atitinkamus diagnostinius įvertinimus.

### Viruso reaktyvacija

Pacientams, gydytiems B ląsteles veikiančiais vaistiniais preparatais, gali pasireikšti viruso, pvz., hepatito B viruso (HBV), reaktyvacija, galinti sukelti žaibinės formos hepatitą, kepenų nepakankamumą ir mirtį.

### Ilgalaikė citopenija

Po limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos ir Tecartus infuzijos pacientams kelias savaites gali tęstis citopenija, kurią reikia gydyti pagal standartines rekomendacijas. Labai dažnai po Tecartus infuzijos buvo nustatoma ilgalaikė 3-iojo arba sunkesnio laipsnio citopenija, pasireiškianti kaip trombocitopenija, neutropenija ir anemija (žr. 4.8 skyrių). Po Tecartus infuzijos reikia stebėti paciento kraujo ląstelių skaičių.

### Hipogamaglobulinemija

Pacientams, gydomiems Tecartus, gali pasireikšti B ląstelių aplazija, lemianti hipogamaglobulinemiją. Tecartus gydytiems pacientams hipogamaglobulinemija nustatyta labai dažnai (žr. 4.8 skyrių). Hipogamaglobulinemija sudaro sąlygas pacientams susirgti infekcinėmis ligomis. Po gydymo Tecartus reikia stebėti imunoglobulinų koncentraciją ir pasikartojančių infekcijų atveju pagal standartines rekomendacijas taikyti nuo infekcijos apsaugančius metodus, profilaktiką antibiotikais ir skirti pakaitinių imunoglobulinų.

### Padidėjusio jautrumo reakcijos

Sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant anafilaksiją, gali pasireikšti dėl DMSO arba gentamicino likučių, esančių Tecartus.

### Antrinės piktybinės ligos

Tecartus gydomiems pacientams gali atsirasti antrinių piktybinių ligų. Pacientus reikia visą gyvenimą stebėti, ar neatsirado antrinių piktybinių ligų. Atsiradus antrinei piktybinei ligai, kreipkitės į bendrovę dėl instrukcijų, kaip paimti paciento mėginius ištyrimui.

### Navikų lizės sindromas (NLS)

Pavieniais atvejais pastebėtas NLS, kuris gali būti sunkus. Siekiant sumažinti NLS riziką, pacientams, kuriems padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija arba didelė navikų masė, prieš Tecartus infuziją reikia skirti alopurinolį arba alternatyvų profilaktinį gydymą. Reikia stebėti dėl NLS požymių ir simptomų bei imtis standartinių priemonių jo reiškiniams suvaldyti.

### Ankstesnė kamieninių ląstelių transplantacija (GvHD)

Pacientų, kuriems buvo atlikta alogeninių kamieninių ląstelių transplantacija ir kuriems yra aktyvi ūminė arba lėtinė GvHD, nerekomenduojama gydyti, nes Tecartus gali pasunkinti GvHD.

### Anksčiau skirta anti-CD19 terapija

Tecartus vartoti nerekomenduojama, jeigu pacientui atsinaujino CD19-neigiama liga po ankstesnės anti-CD19 terapijos.

### Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato kiekyje, kuris sulašinamas per vieną infuziją, yra 300 mg natrio, tai atitinka 15 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

### *Ilgalaikis stebėjimas*

Pacientus numatoma įtraukti į registrą, kuriame, siekiant geriau suprasti Tecartus ilgalaikį saugumą ir veiksmingumą, jie bus stebimi.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Profilaktiškai vartojant sisteminių kortikosteroidų, jie gali trukdyti Tecartus veikimui. Todėl prieš infuziją nerekomenduojama profilaktiškai vartoti sisteminių kortikosteroidų (žr. 4.2 skyrių).

Pagal toksinio poveikio gydymo gaires pavartoti kortikosteroidai nedaro poveikio CAR T ląstelių daugėjimui ir išlikimui.

#### Gyvosios vakcinos

Imunizavimo gyvosiomis virusinėmis vakcinomis saugumas gydymo Tecartus metu ir po jo neištirtas. Dėl atsargumo mažiausiai 6 savaites prieš pradėdant limfocitų skaičių mažinančią chemoterapiją, gydant Tecartus ir iki imuninio atsistatymo po gydymo, gyvosiomis virusinėmis vakcinomis skiepyti nerekomenduojama.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Prieš pradėdant gydymą Tecartus, vaisingas moteris reikia iširti dėl nėštumo.

Informaciją apie veiksmingų kontracepcijos metodų poreikį pacientams, kuriems taikoma limfocitų skaičių mažinanti chemoterapija, žr. limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos skyrimo informacijoje.

Nepakanka ekspozicijos duomenų, kad būtų galima pateikti rekomendacijas apie kontracepcijos metodų taikymo trukmę po gydymo Tecartus.

#### Nėštumas

Duomenų apie Tecartus vartojimą nėštumo metu nėra. Tecartus toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų su gyvūnais, vertinant, ar šis vaistinis preparatas, skiriamas moterims nėštumo metu, gali pakenkti vaisiui, neatlikta (žr. 5.3 skyrių).

Nežinoma, ar Tecartus gali patekti į vaisiaus organizmą. Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą, jei transdukuotos ląstelės prasiskverbia per placentą, tai gali sukelti toksinį poveikį vaisiui, įskaitant B ląstelių limfocitopeniją. Todėl nėščiosioms arba vaisingoms moterims, nenaudojančioms kontracepcijos, Tecartus vartoti nerekomenduojama. Nėščiąsias reikia įspėti dėl galimo pavojaus vaisiui. Nėštumą po gydymo Tecartus reikia aptarti su gydančiu gydytoju.

Reikia apsvarstyti, ar motinų, gydytų Tecartus, naujagimiams nevertėtų įvertinti imunoglobulinų koncentraciją ir B ląsteles.

#### Žindymas

Nežinoma, ar Tecartus išsiskiria į motinos pieną ir ar jis perduodamas žindomam vaikui. Žindyves reikia įspėti apie galimą riziką žindomam vaikui.

#### Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie Tecartus poveikį vaisingumui nėra. Tyrimais su gyvūnais poveikis patinų ir patelių vaisingumui neįvertintas.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Tecartus gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia stipriai.

Dėl neurologinių reiškinių, įskaitant psichinės būklės pokyčius arba traukulius, galimybės pacientams ne mažiau kaip 8 savaites po infuzijos arba kol išnyks neurologinės nepageidaujamos reakcijos draudžiama vairuoti ir valdyti didelius ar potencialiai pavojingus mechanizmus.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo duomenų santrauka

###### *Mantijos ląstelių limfoma*

Šiame skyriuje pateikti saugumo duomenys rodo Tecartus poveikį, nustatytą II fazės tyrime ZUMA-2, kurio metu iš viso 82 pacientai, sergantys recidyvuojančia arba refrakterine MLL, suvartojo vieną pagal kūno svorį nustatytą rekomenduojamą CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių dozę ( $2 \times 10^6$  arba  $0,5 \times 10^6$  anti-CD19 CAR T ląstelių/kg).

Reikšmingiausios ir dažniausiai pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos buvo CIS (91 %), infekcijos (55 %) ir encefalopatija (51 %).

56 % pacientų pasireiškė sunkios nepageidaujamos reakcijos. Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo encefalopatija (26 %), infekcijos (28 %) ir citokinų išsiskyrimo sindromas (15 %).

67 % pacientų pasireiškė 3-iojo ar sunkesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos. Dažniausios 3-iojo arba sunkesnio laipsnio nehematologinės nepageidaujamos reakcijos buvo infekcijos (34 %) ir encefalopatija (24 %). Dažniausios 3-iojo arba sunkesnio laipsnio hematologinės nepageidaujamos reakcijos buvo neutropenija (99 %), leukopenija (98 %), limfopenija (96 %), trombocitopenija (65 %) ir anemija (56 %).

###### *Ūminė limfoblastinė leukemija*

Šiame skyriuje pateikti saugumo duomenys rodo Tecartus poveikį, nustatytą I-II fazės tyrimo ZUMA-3 metu, kai iš viso 100 pacientų, sergančių recidyvuojančia arba refrakterine B ląstelių prekursorių ŪLL, suvartojo vieną pagal kūno svorį nustatytą rekomenduojamą CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių dozę ( $0,5 \times 10^6$  arba  $1 \times 10^6$ , arba  $2 \times 10^6$  anti-CD19 CAR T ląstelių/kg).

Reikšmingiausios ir dažniausiai pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos buvo CIS (91 %), encefalopatija (57 %) ir infekcijos (41 %).

70 % pacientų pasireiškė sunkios nepageidaujamos reakcijos. Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo CIS (25 %), infekcijos (22 %) ir encefalopatija (21 %).

76 % pacientų pasireiškė 3-iojo ar sunkesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos. Dažniausios 3-iojo arba sunkesnio laipsnio nehematologinės nepageidaujamos reakcijos buvo infekcijos (27 %), CIS (25 %) ir encefalopatija (22 %).

##### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Šiame skyriuje aprašytos nepageidaujamos reakcijos nustatytos iš viso 182 pacientams, kuriems Tecartus buvo skiriamas dviejų daugiacentrių žvalgomųjų klinikinių tyrimų ZUMA-2 (n = 82) ir ZUMA-3 (n = 100) metu. Šios reakcijos pateiktos pagal organų sistemų klases ir pagal dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ); dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

**3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą, nustatytos vartojant Tecartus**

Organų sistemų klasė (OSK)	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos		
	Labai dažnas	Nepatikslintų patogenų infekcijos Bakterinės infekcijos Grybelinės infekcijos Virusinės infekcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
	Labai dažnas	Leukopenija <sup>a</sup> Neutropenija <sup>a</sup> Limfopenija <sup>a</sup> Trombocitopenija <sup>a</sup> Anemija <sup>a</sup> Febrilinė neutropenija
	Dažnas	Koagulopatija
Imuninės sistemos sutrikimai		
	Labai dažnas	Citokinių išsiskyrimo sindromas <sup>b</sup> Hipogamaglobulinemija
	Dažnas	Padidėjęs jautrumas Hematofagocitinė limfocitozė
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
	Labai dažnas	Hipofosfatemija <sup>a</sup> Sumažėjęs apetitas Hipomagnemija Hiperglikemija <sup>a</sup>
	Dažnas	Hipoalbuminemija <sup>a</sup> Dehidratacija
Psichikos sutrikimai		
	Labai dažnas	Delyras Nerimas Nemiga
Nervų sistemos sutrikimai		
	Labai dažnas	Encefalopatija Tremoras Galvos skausmas Afazija Svaigulys Neuropatija
	Dažnas	Traukuliai Ataksija Padidėjęs intrakranijinis spaudimas
Širdies sutrikimai		
	Labai dažnas	Tachikardija Bradikardija
	Dažnas	Neskilvelinės aritmijos
Kraujagyslių sutrikimai		
	Labai dažnas	Hipotenzija Hipertenzija Hemoragija
	Dažnas	Trombozė
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
	Labai dažnas	Kosulys Dusulys Pleuros efuzija Hipoksija
	Dažnas	Kvėpavimo nepakankamumas Plaučių edema
Virškinimo trakto sutrikimai		
	Labai dažnas	Pykinimas

Organų sistemų klasė (OSK)	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
		Viduriavimas Vidurių užkietėjimas Pilvo skausmas Vėmimas Burnos skausmas
	Dažnas	Burnos džiūvimas Disfagija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
	Labai dažnas	Išbėrimas Odos sutrikimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		
	Labai dažnas	Raumenų ir kaulų skausmas Motorinių funkcijų sutrikimas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		
	Labai dažnas	Inkstų nepakankamumas
	Dažnas	Sumažėjęs šlapimo kiekis
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
	Labai dažnas	Edema Nuovargis Karščiavimas Skausmas Šaltkrėtis
Akių sutrikimai		
	Dažnas	Regėjimo sutrikimas
Tyrimai		
	Labai dažnas	Alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas <sup>a</sup> Padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija kraujyje <sup>a</sup> Aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas <sup>a</sup> Hipokalcemija <sup>a</sup> Hiponatremija <sup>a</sup> Padidėjusi tiesioginio bilirubino koncentracija <sup>a</sup> Hipokalemija <sup>a</sup>
	Dažnas	Padidėjusi bilirubino koncentracija <sup>a</sup>
Į 3 lentelę įtrauktos tik tos citopenijos, kurios (i) sukėlė naujų ar blogėjančių klinikinių pasekmių arba (ii) kurias reikėjo gydyti, arba (iii) dėl kurių reikėjo koreguoti esamą gydymą. <sup>a</sup> Dažnis paremtas 3-iojo laipsnio ar aukštesniu laboratoriniu parametru. <sup>b</sup> Žr. skyrių „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.		
ZUMA-2 duomenų rinkimo pabaiga: 2021 m. liepos 24 d.; ZUMA-3 duomenų rinkimo pabaiga: 2021 m. liepos 23 d.		

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų, nustatytų tyrimų ZUMA-2 ir ZUMA-3 (n = 182) metu, apibūdinimas

*Citokinų išsiskyrimo sindromas*

CIS nustatytas 91 % pacientų. Dvidešimčiai procentų (20 %) pacientų pasireiškė 3-iojo laipsnio arba sunkesnis (sunkus arba pavojingas gyvybei) CIS. Laiko iki prasidedant sindromui mediana buvo 3 dienos (ribos: nuo 1 iki 13 dienų), trukmės mediana – 9 dienos (ribos: nuo 1 iki 63 dienų). Devyniasdešimt septyni procentai (97 %) pacientų pasveiko nuo CIS.

Dažniausi su CIS susiję požymiai ar simptomai pacientams, kuriems pasireiškė CIS, buvo karščiavimas (94 %), hipotenzija (64 %), hipoksija (32 %), šaltkrėtis (31 %), tachikardija (27 %), sinusinė tachikardija (23 %), galvos skausmas (22 %), nuovargis (16 %) ir pykinimas (13 %). Sunkios nepageidaujamos reakcijos, kurios gali būti susijusios su CIS, buvo hipotenzija (22 %), karščiavimas (15 %), hipoksija (9 %), tachikardija (3 %), dusulys (2 %) ir sinusinė tachikardija (2 %). Stebėjimo ir gydymo gaires žr. 4.4 skyriuje.

### *Neurologiniai reiškiniai ir nepageidaujamos reakcijos*

Neurologinės nepageidaujamos reakcijos nustatytos 69 % pacientų. Trisdešimt dviem procentams (32 %) pacientų pasireiškė 3-iojo laipsnio arba sunkesnės (sunkios arba pavojingos gyvybei) nepageidaujamos reakcijos. Laiko iki prasidedant reakcijoms mediana buvo 7 dienos (ribos: nuo 1 iki 262 dienų). 113 iš 125 pacientų (90,4 %) neurologiniai reiškiniai praėjo, jų trukmės mediana buvo 12 dienų (ribos: nuo 1 iki 708 dienų). Trims pacientams neurologiniai reiškiniai tęsėsi iki pat mirties, įskaitant vieną pacientą, kuriam nustatyta sunki encefalopatija, ir dar vieną pacientą, kuriam nustatyta sunki sumišimo būseną. Likę nepaėję neurologiniai reiškiniai buvo 2-ojo laipsnio. Devyniasdešimt trys procentai visų gydytų pacientų pirmąjį CIS atvejį arba neurologinį reiškinį patyrė per pirmąsias 7 dienas po Tecartus infuzijos.

Dažniausios sunkios neurologinės nepageidaujamos reakcijos buvo tremoras (32 %), sumišimo būklė (27 %), encefalopatija (27 %), afazija (21 %) ir sujaudinimas (11 %). Buvo pranešta apie Tecartus vartojusiems pacientams pasireiškusias sunkias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant encefalopatiją (15 %), afaziją (6 %) ir sumišimo būklę (5 %). Apie ILSNS buvo pranešta kaip apie sunkią nedidelio dažnio (2 %) neurologinę reakciją, nustatytą klinikinių tyrimų metu. ILSNS, nustatytas klinikinių tyrimų metu, priskiriamas nepageidaujamai reakcijai encefalopatijai. Pacientams, vartojusiems Tecartus, nustatyta sunkių smegenų edemos atvejų, kurie gali baigtis mirtimi. Stebėjimo ir gydymo gaires žr. 4.4 skyriuje.

Vaistinių preparatą pateikus į rinką, apie ILSNS buvo pranešta kaip apie neurologinio toksinio poveikio reiškinį.

### *Febrilinė neutropenija ir infekcijos*

Febrilinė neutropenija po Tecartus infuzijos pastebėta 12 % pacientų. Tyrimų ZUMA-2 ir ZUMA-3 metu infekcijos pasireiškė 87 iš 182 Tecartus gydytų pacientų. 3-iojo laipsnio arba sunkesnės infekcijos (sunkios, pavojingos gyvybei arba mirtinos) nustatytos 30 % pacientų. Nepatikslingų patogenų, bakterinės, grybelinės ir virusinės infekcijos atitinkamai pasireiškė 23 %, 8 %, 2 % ir 4 % pacientų. Stebėjimo ir gydymo gaires žr. 4.4 skyriuje.

### *Ilgalaikė citopenija*

Citopenija labai dažna po anksčiau taikytos limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos ir gydymo Tecartus.

Ilgalaikė (tebebuvusi 30-ą dieną arba vėliau arba prasidėjusi 30-ą dieną arba vėliau) 3-iojo arba sunkesnio laipsnio citopenija pasireiškė 48 % pacientų ir apėmė neutropeniją (34 %), trombocitopeniją (27 %) ir anemiją (15 %). Gydymo gaires žr. 4.4 skyriuje.

### *Hipogamaglobulinemija*

Hipogamaglobulinemija pasireiškė 12 % pacientų. 1 % pacientų pasireiškė 3-iojo ar sunkesnio laipsnio hipogamaglobulinemija. Gydymo gaires žr. 4.4 skyriuje.

### Imunogeniškas

Tecartus imunogeniškas buvo įvertintas, taikant fermentinį imunisorbentinį tyrimą (angl. ELISA) siekiant nustatyti surišančius antikūnus prieš FMC63, kuris yra pradinis antikūnas prieš anti-CD19 CAR. Iki šiol anti-CD19 CAR T ląstelių antikūnų imunogeniškumo MLL sergantiems pacientams nepastebėta. Remiantis pradiniu atrankinės patikros tyrimu, 17 pacientų antikūnų tyrimo rezultatas bet kuriuo tyrimo ZUMA-2 metu buvo teigiamas; tačiau patvirtinantysis ortogonalinių ląstelių tyrimas parodė, kad visi 17 pacientų tyrimo ZUMA-2 metu visais tirtais laiko momentais neturėjo antikūnų. Remiantis pradinės atrankos tyrimu, 16 pacientų antikūnų tyrimo rezultatas bet kuriuo tyrimo ZUMA-3 metu buvo teigiamas. Iš pacientų, kurių mėginius buvo galima vertinti atliekant patvirtinamąjį tyrimą, dviem pacientams po gydymo buvo patvirtintas teigiamas antikūnų tyrimo rezultatas. Vienam iš šių dviejų pacientų 6-ąjį mėnesį buvo patvirtintas teigiamas antikūnų tyrimo rezultatas. Antram pacientui teigiamas antikūnų tyrimo rezultatas buvo patvirtintas 28-ąją pakartotinio gydymo kurso dieną ir 3-įjį mėnesį. Neįrodyta, kad šiems pacientams būtų pakitusi

pradinio paplitimo kinetika, CAR T ląstelių funkcija ir Tecartus patvarumas arba Tecartus saugumas ar veiksmingumas.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

### **4.9 Perdozavimas**

Duomenų apie Tecartus perdozavimo požymius nėra.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – kiti priešvėžiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – L01XL06.

#### Veikimo mechanizmas

Tecartus, kuris yra į CD19 nukreiptas genetiškai modifikuotų autologinių T ląstelių imunoterapijos vaistinis preparatas, jungiasi prie CD19 ekspresuojančių vėžio ląstelių ir normalių B ląstelių. Anti-CD19 CAR T ląstelėms susijungus su CD19 ekspresuojančiomis tikslinėmis ląstelėmis, CD28 kostimuliuojantis domenas ir CD3-zeta signalinis domenas aktyvina tolesnes signalines kaskadas, lemiančias T ląstelių suaktyvėjimą, proliferaciją, efektoriaus funkcijų įgijimą ir uždegiminių citokinių bei chemokinių sekreciją. Ši reiškinų seka lemia CD19 ekspresuojančių ląstelių žūtį.

#### Farmakodinaminis poveikis

Tyrimų ZUMA-2 ir ZUMA-3 metu po Tecartus infuzijos 4 savaites buvo vertinamas farmakodinaminis atsakas, matuojant laikiną citokinių, chemokinių ir kitų molekulių koncentracijos kraujyje padidėjimą. Buvo analizuojamos citokinių ir chemokinių, tokių kaip IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, NNF- $\alpha$ , gama interferono (IFN- $\gamma$ ) ir IL-2 alfa receptoriaus koncentracijos. Maksimalus padidėjimas dažniausiai nustatytas per pirmąsias 8 dienas po infuzijos, o per 28 dienas koncentracijos dažniausiai vėl sumažėjo iki pradinio lygmens.

Dėl tikslinio Tecartus poveikio nenavikinėms ląstelėms po gydymo gali pasireikšti B ląstelių aplazijos laikotarpis.

Pereinamoji analizė, kuria siekta nustatyti tarpusavio ryšį tarp citokinių koncentracijos ir CIS arba neurologinių reiškinų dažnio, parodė, kad didesnės kelių serumo analizių, įskaitant IL-6, IL-10 ir TNF- $\alpha$ , koncentracijos (maksimali ir 1 mėnesio AUC) buvo susijusios su 3-iojo arba sunkesnio laipsnio neurologinėmis nepageidaujamomis reakcijomis ir 3-iojo arba sunkesnio laipsnio CIS.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

##### *Recidyvuojanti arba refrakterinė MLL: ZUMA-2*

Tecartus veiksmingumas ir saugumas suaugusiems pacientams, sergantiems recidyvuojančia arba refrakterine MLL, kuriems anksčiau buvo taikyta chemoterapija antraciklinu ar bendamustinu, buvo skiriama anti-CD20 antikūno ir Brutono tirozino kinazės inhibitoriaus (BTKi) (ibrutinibo arba akalabrutinibo), vertintas atliekant II fazės vienos grupės atvirą daugiacentrį tyrimą. Tinkami pacientai taip pat buvo tokie, kurių liga progresavo po paskutiniosios schemos taikymo arba kurių liga buvo atspari paskutiniam gydymui. Pacientai, kurie serga aktyvia arba sunkia infekcija, kuriems anksčiau atlikta alogeninių hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacija (angl. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT), kurie turi aptinkamų piktybinių ląstelių cerebrospinaliniame skystyje ar



smegenų metastazių ir kurie yra sirgę centrinės nervų sistemos limfoma ar turėję CNS sutrikimų, buvo netinkami. Iš viso į tyrimą ZUMA-2 buvo įtraukti 74 pacientai (t. y. kuriems buvo atlikta leukoferezė), o Tecartus buvo paskirtas 68 iš šių pacientų. Trys pacientai negavo Tecartus, nes nepavyko gamyba. Dviem kitiems pacientams vaistinis preparatas nepaskirtas dėl progresuojančios ligos (mirties) po leukoferezės. Vienam pacientui Tecartus nebuvo paskirtas po limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos dėl tebesitęsiančio aktyvaus prieširdžių virpėjimo. Visos analizės populiacija (angl. *Full-Analysis Set*, FAS) sudarė visi pacientai, kuriems atlikta leukoferezė. Pacientų pradinio vertinimo charakteristikų suvestinė pateikta 4 lentelėje.

**4 lentelė. ZUMA-2 pradinio vertinimo charakteristikų suvestinė**

Kategorija	Visi, kuriems atlikta leukoferezė (FAS) (N = 74)
<i>Amžius (metai)</i>	
Mediana (min., maks.)	65 (38, 79)
≥ 65	58 %
Vyrai	84 %
Ankstesnių terapijų skaičiaus mediana (min., maks.)	3 (1; 5)
<i>Recidyvuojančios / refrakterinės ligos pogrupis</i>	
Liga atsinaujino po auto-SCT	42 %
Liga atspari paskutiniajai MLL terapijai	39 %
Liga atsinaujino po paskutiniosios MLL terapijos	19 %
Pacientai, sergantys IV stadijos liga	86 %
Pacientai, kuriems liga pažeidė kaulų čiulpus	51 %
<i>Morfologinė charakteristika</i>	
Klasikinė MLL	54 %
Blastoidinė MLL	26 %
Kita	1 %
Nežinoma	19 %
<i>Taikyta tarpinė terapija</i>	
Taip	38 %
Ne	62 %
<i>Centrinėje laboratorijoje atliktas Ki-67 IHC tyrimas</i>	
N	49
Mediana	65 %
Auto-SCT – autologinių kamieninių ląstelių transplantatas (angl. <i>autologous stem cell transplant</i> ); IHC – imunohistocheminis tyrimas; maks. – maksimali vertė; MLL – mantijos ląstelių limfoma; min. – minimali vertė.	

Tecartus pacientams buvo skiriamas kaip vienkartinė  $2 \times 10^6$  anti-CD19 CAR T ląstelių/kg tikslinės dozės infuzija į veną (didžiausia leidžiama dozė:  $2 \times 10^8$  ląstelių) po limfocitų skaičių mažinančios terapijos režimo, kurį sudarė 500 mg/m<sup>2</sup> į veną vartojamo ciklofosfamido ir 30 mg/m<sup>2</sup> į veną vartojamo fludarabino, abu vaistiniai preparatai buvo skiriami 5-ą, 4-ą ir 3-ią dienomis prieš gydymą. Ligos naštai kontroliuoti buvo leista taikyti tarpinę chemoterapiją tarp leukoferezės ir limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos.

Tecartus vartojusiems pacientams laiko nuo leukoferezės iki vaistinio preparato gavimo mediana buvo 13 dienų (ribos: nuo 9 iki 20 dienų), o laiko nuo leukoferezės iki Tecartus infuzijos mediana buvo 27 dienos (ribos: nuo 19 iki 74 dienų, išskyrus vieną išsiskiriantį 134 dienų atvejį). Dozės mediana buvo  $2,0 \times 10^6$  anti-CD19 CAR T ląstelių/kg. Visiems pacientams Tecartus infuzija atlikta 0-ą dieną ir jie visi gydyti ligoninėje mažiausiai iki 7-os dienos.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo objektyvus atsako dažnis (OAD), kurį apibrėžė nepriklausomas priežiūros komitetas pagal Lugano 2014 m. kriterijus. Antrinės vertinamosios baigtys buvo atsako

trukmė (AT), bendras išgyvenamumas (BI), išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBP) ir nepageidaujamų reiškinių sunkumas.

Pirminės analizės populiacija buvo apibrėžta *a priori*, ją sudarė pirmieji 60 Tecartus vartojusių pacientų, kurių atsakas buvo įvertintas praėjus 6 mėnesiams po ligos įvertinimo, vykusio 4-ą savaitę po Tecartus infuzijos. Šioje 60 pacientų analizės populiacijoje OAD buvo 93 %, o VR rodiklis buvo 67 %. OAD buvo gerokai didesnis už iš anksto nustatytą 25 % istorinį kontrolinį dažnį esant vienpusiam reikšmingumo lygiui 0,025 ( $p < 0,0001$ ).

Atnaujintos 24 mėnesių veiksmingumo stebėjimo analizės buvo atliekamos taikant modifikuotą ketintą gydyti (angl. *modified intent-to-treat*, ITT) analizės populiaciją, kurią sudarė 68 pacientai, gydyti Tecartus. Po 24 mėnesių stebėjimo analizės, BAD ir CR dažniai 68 pacientams modifikuotoje ketintoje gydyti analizės populiacijoje buvo atitinkamai 91 % ir 68 %.

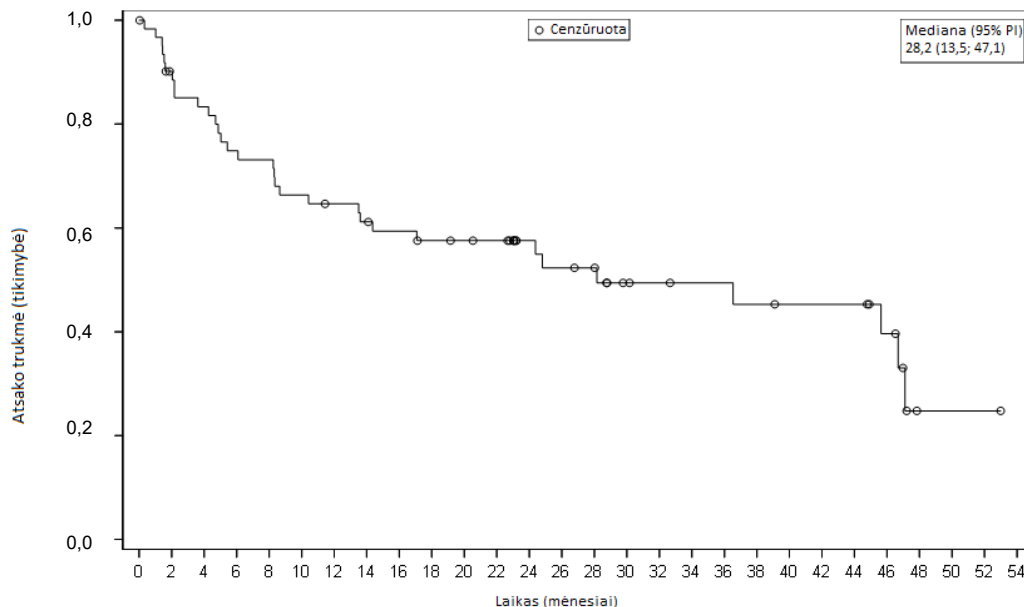
FAS rezultatai iš pirminės analizės ir 24 mėnesių stebėjimo analizės pateikiami 5 lentelėje.

#### 5 lentelė. ZUMA-2 veiksmingumo rezultatų santrauka

Kategorija	Visi, kuriems atlikta leukoferezė <sup>a</sup> (FAS) (N = 74)	
	Pirminė analizė	24 mėnesių stebėjimo laikotarpis
<b>Objektyvaus atsako dažnis (OAD), n (%) [95 % PI]</b>	<b>62 (84 %) [73,4; 91,3]</b>	<b>62 (84 %) [73,4; 91,3]</b>
VR n (%) [95 % PI]	44 (59 %) [47,4; 70,7]	46 (62 %) [50,1; 73,2]
DR n (%) [95 % PI]	18 (24 %) [15,1; 35,7]	16 (22 %) [12,9; 32,7]
<b>Atsako trukmė (AT)<sup>b</sup></b>		
Mediana mėnesiais [95 % PI]	NP [10,4; NĮ]	28,2 (13,5; 47,1)
Intervalas <sup>c</sup> mėnesiais	0,0+; 35,0+	0,0+; 53,0+
Tebesitęsiantis atsakas, VR + DR, VR, n (%) <sup>d</sup>	32 (43 %), 30 (41 %)	25 (34 %), 25 (34 %)
<b>Išgyvenamumas be ligos progresavimo</b>		
Mediana, mėnesiais [95 % PI]	16,2 [9,9; NĮ]	24,0 (10,1; 48,2)
<b>Bendras išgyvenamumas</b>		
Mediana, mėnesiais [95 % PI]	NP [24,6; NĮ]	47,4 (24,6; NE)
6 mėn. BI ( %) [95 % PI]	83,6 [72,9; 90,3]	83,6 [72,9; 90,3]
12 mėn. BI ( %) [95 % PI]	76,6 [65,1; 84,8]	76,7 [65,3; 84,8]
24 mėn. BI ( %) [95 % PI]	66,5 [52,8; 77,1]	63,0 [50,9; 70,3]
30 mėnesių BI ( %) [95 % PI]	Netaikoma	56,2 (44,1; 66,7)
36 mėnesių BI ( %) [95 % PI]	Netaikoma	53,9 (41,5; 64,8)
54 mėnesių BI ( %) [95 % PI]	Netaikoma	38,7 (24,8; 52,4)
Tolesnio stebėjimo trukmės mediana mėnesiais (min., maks.)	16,8 [7,2; 37,6]	36,6 (27,3; 57,0)
PI – pasikliautinis intervalas; VR – visiška remisija; FAS – visos analizės populiacija; NĮ – negalima įvertinti; NP – nepasiekė; BI – bendras išgyvenamumas; DR – dalinė remisija.		
a Iš 74 pacientų, kurie buvo įtraukti į tyrimą (t. y. kuriems buvo atlikta leukoferezė), 69 pacientams paskirta limfocitų skaičių mažinanti chemoterapija ir 68 pacientams buvo paskirtas Tecartus.		
b Tarp visų pacientų, kuriems buvo gautas atsakas. AT matuojama nuo pirmo objektyvaus atsako datos iki progresavimo arba mirties datos.		
c Ženklas + rodo cenzūruotą vertę.		
Duomenų rinkimo nutraukimo dieną. Procentinės vertės apskaičiuotos kaip daliklį naudojant bendrą analizės populiacijos		

Kategorija	Visi, kuriems atlikta leukoferezė <sup>a</sup> (FAS) (N = 74)	
	Pirminė analizė	24 mėnesių stebėjimo laikotarpis
Objektyvaus atsako dažnis (OAD), n (%) [95 % PI] pacientų skaičių.	62 (84 %) [73,4; 91,3]	62 (84 %) [73,4; 91,3]

1 pav. Kaplan Meier AT FAS



### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Tecartus tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis MLL gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

#### *Recidyvuojanti arba refrakterinė B ląstelių prekursorių ŪLL: ZUMA-3*

II fazės, atviro, daugiacentrio tyrimo metu buvo vertinami Tecartus veiksmingumas ir saugumas suaugusiems pacientams, sergantiems recidyvuojančia arba refrakterine B ląstelių prekursorių ŪLL. Recidyvuojanti arba refrakterinė liga buvo apibūdinama kaip viena iš šių būklių: pirminė refrakterinė liga; pirmasis atkrytis po remisijos, trukusios  $\leq 12$  mėnesių; recidyvuojanti arba refrakterinė būklė po antrinio arba paskesnio pasirinkimo terapijos kurso; recidyvuojanti arba refrakterinė būklė po alogeninių kamieninių ląstelių transplantacijos (alo-KLT) (užtikrinant, kad transplantacija atlikta  $\geq 100$  parų prieš pacientą įtraukiant į tyrimą ir kad  $\leq 4$  savaites prieš įtraukimą į tyrimą nebuvo skiriama imunosupresinių vaistinių preparatų). Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, sergantys aktyvia arba sunkia infekcija, aktyvia transplantato atmetimo liga ir anksčiau patyrę bet kokių CNS sutrikimų. Pacientai, sergantys CNS-2 liga, neturintys jokių kliniškai akivaizdžių neurologinių pokyčių, galėjo dalyvauti tyrimo. ZUMA-3 II fazės tyrimo iš viso dalyvavo 71 pacientas (t. y. jiems taikyta leukaferzė) ir 55 pacientai buvo gydomi Tecartus. Šešiams pacientams nebuvo skiriamas Tecartus, nes nepavyko jo pagaminti. Kiti aštuoni pacientai nebuvo gydomi, dažniausia to priežastis – po leukaferzės pasireiškę nepageidaujami reiškiniai. Du pacientai, kuriems taikyta leukaferzė ir limfocitų skaičių mažinanti chemoterapija, nebuvo gydomi Tecartus; vienam pacientui pasireiškė bakteriemija ir neutropeninis karščiavimas, o kitas pacientas, užbaigus limfocitų skaičių mažinančią chemoterapiją, nebeatitiko įtraukimo į tyrimą kriterijų. FAS buvo priskirti visi pacientai, kuriems taikyta leukaferzė, o modifikuotai ketinamų gydyti (angl. *modified intent to treat*, mITT) pacientų

analizės grupei priskirti visi pacientai, kuriems II fazėje taikyta leukaferėzė ir gydymas Tecartus. Pradinių pacientų charakteristikų santrauka pateikiama 6 lentelėje.

**6 lentelė. Tyrimo ZUMA-3 II fazės pradinių charakteristikų santrauka**

Kategorija	Visi pacientai, kuriems taikyta leukaferėzė (FAS) (N = 71)	Visi gydyti pacientai (mITT) (N = 55)
<i>Amžius (metais)</i>		
Mediana (min., maks.)	44 (nuo 19 iki 84)	40 (nuo 19 iki 84)
Vyrai	58 %	60 %
Baltaodžių etninė grupė	72 %	67 %
Pirminė refrakterinė liga	30 %	33 %
Recidyvuojanti / refrakterinė liga po $\geq 2$ terapijos kursų	76 %	78 %
Atkrytis per pirmąją remisiją, trukusią $\leq 12$ mėnesių	28 %	29 %
<i>Anksčiau taikytų terapijos kursų skaičius</i>		
Mediana (min., maks.)	2 (nuo 1 iki 8)	2 (nuo 1 iki 8)
$\geq 3$	48 %	47 %
<i>Ankstesnės terapijos</i>		
Alo-KLT	39 %	42 %
Blinatumomabas	46 %	45 %
Inotuzumabas	23 %	22 %
Filadelfijos chromosoma (Ph <sup>+</sup> )	27 %	27 %
Alo-KLT – alogeninių kamieninių ląstelių transplantatas; maks. – maksimali reikšmė; min. – minimali reikšmė		

Po limfocitų skaičių mažinančios terapijos pacientams buvo skiriama vienkartinė  $1 \times 10^6$  anti-CD19 CAR T ląstelių/kg tikslinės dozės Tecartus infuzija (maksimali leistina dozė:  $1 \times 10^8$  ląstelės). Limfocitų skaičių mažinančios terapijos režimą sudarė ciklofosfamidai, skiriamas po 900 mg/m<sup>2</sup> į veną per 60 minučių 2-ą dieną prieš Tecartus infuziją, ir fludarabinas, skiriamas po 25 mg/m<sup>2</sup> į veną per 30 minučių 4-ą, 3-ią ir 2-ą dieną prieš Tecartus infuziją. Iš 55 pacientų, kuriems buvo skiriama Tecartus, 51 pacientui tarp leukaferėzės ir limfocitų skaičių mažinančios terapijos buvo skiriama tarpinė terapija, kad būtų kontroliuojamas ligos sunkumas.

Laiko nuo leukaferėzės iki vaistinio preparato gavimo mediana buvo 16 dienų (ribos: nuo 11 iki 42 dienų), o laiko nuo leukaferėzės iki Tecartus infuzijos mediana buvo 29 dienos (ribos: nuo 20 iki 60 dienų). Dozės mediana buvo  $1,0 \times 10^6$  anti-CD19 CAR T ląstelių/kg. Visiems pacientams 0-ą dieną buvo paskirta Tecartus infuzija, ir bent iki 7-os dienos jie buvo hospitalizuoti.

Pagrindinė vertinamoji baigtis Tecartus gydytiems pacientams buvo bendras visiškų remisijos (BVR) dažnis (visiška remisija [VR] + visišką remisiją, esant daliniam hematologiniam pasveikimui [VRd]), kaip numatyta nepriklausomoje apžvalgoje. 55 pacientams, gydytiems Tecartus (mITT), nustatytas BVR dažnis buvo 70,9 %, o VR dažnis – 56,4 % (7 lentelė), kuris buvo ženkliai didesnis negu iš anksto numatytas kontrolinis dažnis, siekiantis 40 %. 39 pacientams, kuriems pasiekta VR arba VRd, laiko iki atsako mediana buvo 1,1 mėnesio (ribos: nuo 0,85 iki 2,99 mėnesio).

Visi gydyti pacientai buvo potencialiai stebimi  $\geq 18$  mėnesių, stebėjimo laiko mediana siekė 20,5 mėnesio (95 % PI: 0,3; 32,6 mėnesio), o BI grupės stebėjimo laiko mediana – 24,0 mėnesio (95 % PI: 23,3; 24,6).

**7 lentelė. Tyrimo ZUMA-3 II fazės veiksmingumo rezultatų santrauka**

	FAS N = 71	mITT <sup>a</sup> N = 55
--	---------------	-----------------------------

BVR dažnis (VR + VRd) n (%) [95 % PI]	39 (54,9) [43; 67]	39 (70,9) [57,0; 82,0]
VR dažnis, n (%) [95 % PI]	31 (43,7) [32; 56]	31 (56,4) [42,0; 70,0]
Neigiamas minimalios liekamosios ligos (MLL) dažnis, nustatytas BVR (VR arba VRd) pacientams, n (%)	n = 39 38 (97 %)	n = 39 38 (97 %)
Remisijos trukmė, mediana mėnesiais [95 % PI] <sup>b</sup> Ribų mediana mėnesiais	14,6 [9,4; NA] <sup>c</sup> (0,03+; 24,08+)	14,6 [9,4; NA] <sup>c</sup> (0,03+; 24,08+)

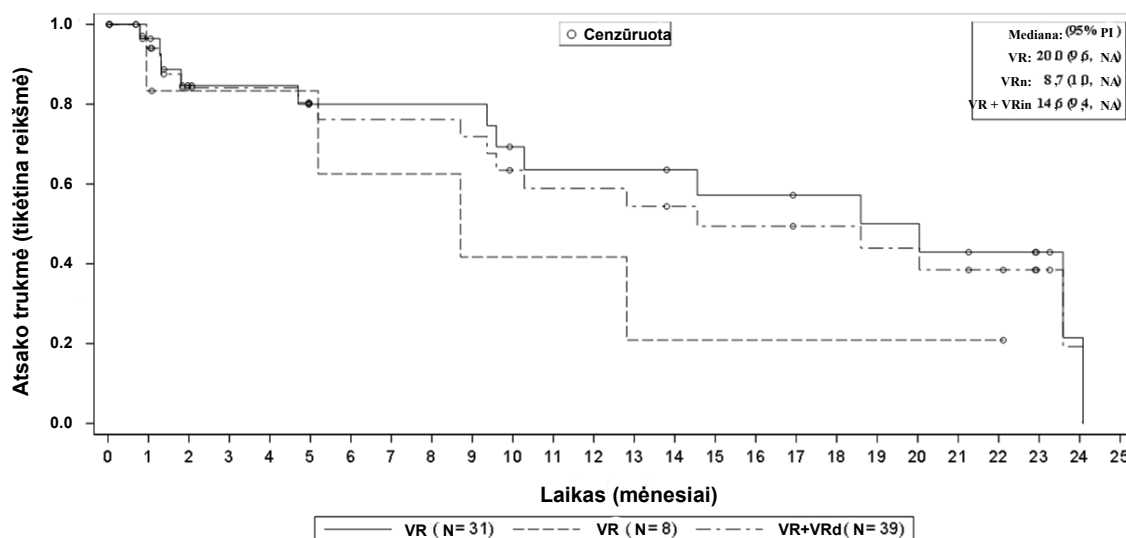
PI – pasiklivimo intervalas; VR – visiška remisija; NA – neapskaičiuojama; BI – bendras išgyvenamumas

a. Iš 71 paciento, kuris buvo įtrauktas į tyrimą (ir kuriam taikyta leukaferezė), 57 pacientams taikyta sąlyginė chemoterapija, o 55 pacientams skirtas Tecartus.

b. Tiriamieji buvo cenzūruoti paskutinio ligos įvertinimo metu, prieš pradėdant naują gydymą nuo vėžio (išskyrus gydymo tirozino kinazės inhibitoriais atnaujinimą) arba alo-KLT, siekiant išvengti bet kokio naujo gydymo poveikio AT, nes tai būtų galima supainioti su KTE-X19 poveikiu. Analizės, kuri necenzūravo vėlesnio alo-KLT arba naujo gydymo nuo vėžio inicijavimo, rezultatai atitiko analizę, kuri cenzūravo šiuos reiškinius.

c. Remisijos trukmė buvo apibrėžta tik tiriamiesiems, kurie pasiekė BVR, todėl FAS ir mITT analizės rezultatai buvo identiški.

2 pav. Kaplan Meier AT, nustatyta mITT analizės grupėje<sup>a</sup>



a. AT buvo apibrėžta tik tiriamiesiems, kurie pasiekė BVR, todėl FAS ir mITT analizės rezultatai buvo identiški.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Tecartus tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis B ląstelių ŪLL gydymui ir atleido nuo įpareigojimo pateikti Tecartus tyrimų su vaikų, sveriančių mažiau kaip 6 kg, populiacijos pogrupiu duomenis ŪLL gydymui. Vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje.

### Sąlyginė registracija

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė.

Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą ir MLL, ir ŪLL pacientų populiacijoms.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Ląstelių kinetika

#### Mantijos ląstelių limfoma

Tyrimo ZUMA-2 metu po  $2 \times 10^6$  anti-CD19 CAR T ląstelių/kg Tecartus infuzijos anti-CD19 CAR T ląstelių iš pradžių greitai daugėja, o po to per 3 mėnesius jų koncentracija sumažėja iki pradiniam artimo lygio. Didžiausioji anti-CD19 CAR T ląstelių koncentracija pasiekta per pirmąsias 7–15 dienų po infuzijos.

MLL sergantiems pacientams anti-CD19 CAR T ląstelių koncentracija kraujyje buvo siejama su objektyviu atsaku (VR arba DR) (8 lentelė).

**8 lentelė. Tyrime ZUMA-2 nustatytos breksukabtageno autoleucelo farmakokinetikos santrauka**

Anti-CD19 CAR T ląstelių koncentracija	Pacientai, kuriems gautas atsakas (VR arba DR) (N = 63)	Pacientai, kuriems negautas atsakas (N = 5)	P vertė
Maksimali koncentracija (ląstelių/ $\mu$ l) Mediana [min., maks.], n	97,52 [0,24; 2 589,47], 62	0,39 [0,16; 22,02], 5	0,0020
AUC <sub>0–28</sub> (ląstelių/ $\mu$ l·d.) Mediana [min., maks.], n	1 386,28 [nuo 3,83 iki $2,77 \times 10^4$ ], 62	5,51 [1,81; 293,86], 5	0,0013

P vertė apskaičiuota pagal Wilcoxon testą

$\geq 65$  metų MLL sergančių pacientų (n = 39) didžiausiosios anti-CD19 CAR T ląstelių koncentracijos kraujyje mediana buvo 74,08 ląstelės/ $\mu$ l, o  $< 65$  metų MLL sergančių pacientų (n = 28) – 112,45 ląstelės/ $\mu$ l.  $\geq 65$  metų MLL sergančių pacientų anti-CD19 CAR T ląstelių AUC verčių mediana buvo 876,48 ląstelės/ $\mu$ l d., o  $< 65$  metų MLL sergančių pacientų – 1640,21 ląstelės/ $\mu$ l d.

#### Ūminė limfoblastinė leukemija

Tyrimo ZUMA-3 (II fazės) metu po  $1 \times 10^6$  anti-CD19 CAR T ląstelių/kg Tecartus infuzijos anti-CD19 CAR T ląstelių iš pradžių greitai daugėjo, o po to per 3 mėnesius jų koncentracija sumažėjo iki pradiniam artimo lygio. Laiko mediana iki pasiekiant didžiausiąją anti-CD19 CAR T ląstelių koncentraciją buvo iki 15 dienų po Tecartus infuzijos.

Tecartus farmakokinetikos santrauka laiko atžvilgiu, remiantis centriniu bendro atsako vertinimu, pateikiama 9 lentelėje.

**9 lentelė. Tyrimo ZUMA-3 II fazės metu nustatytos breksukabtageno autoleucelo farmakokinetikos santrauka**

Anti-CD19 CAR T ląstelių skaičius	Pacientai, kuriems pasiekta bendra visiška remisija (VR/VRd) (N = 39)	Pacientai, kuriems pasiekta ne visiška remisija <sup>a</sup> (N = 16)	P vertė
Didžiausia reikšmė (ląstelės/ $\mu$ l) Mediana [min; maks.], n	38,35 [1,31; 1 533,4]; 36 <sup>b</sup>	0,49 [0,00; 183,50]; 14 <sup>b</sup>	0,0001 <sup>c</sup>
AUC <sub>0–28</sub> (ląstelės/ $\mu$ l·dienos) Mediana [min; maks.], n	424,03 [14,12; 19 390,42]; 36 <sup>b</sup>	4,12 [0,00; 642,25]; 14 <sup>b</sup>	0,0001 <sup>c</sup>

a. Trims iš 39 tiriamųjų, kuriems pasiekta VR arba VRd, ir 2 iš 16 tiriamųjų, kuriems nepasiekta VR/VRd, nebuvo gauta anti-CD19 CAR T ląstelių duomenų nė vieno po infuzijos įvykusio vizito metu.

b. Ne visiška remisija apima visus VR/VRd nepriskiriamus tiriamuosius, kurių atsakas klasifikuojamas kaip ne visiškos remisijos atsakas, kai yra dalinis hematologinis pasveikimas, hipoplastiniai arba aplastiniai kaulų čiulpai nerandant blastų (N = 4), dalinis atsakas (N = 0), atsako nebuvimas (N = 9) arba įvertinimo galimybės nebuvimas (N = 3).

c. P vertė apskaičiuojama taikant Wilcoxon testą

≥ 65 metų ŪLL sergančių pacientų (n = 8) didžiausios anti-CD19 CAR T ląstelių koncentracijos kraujyje mediana buvo 34,8 ląstelės/μl, o < 65 metų ŪLL sergančių pacientų (n = 47) – 17,4 ląstelės/μl. ≥ 65 metų ŪLL sergančių pacientų anti-CD19 CAR T ląstelių AUC verčių mediana buvo 425,0 ląstelės/μl d., o < 65 metų ŪLL sergančių pacientų – 137,7 ląstelės/μl d.

MLL ir ŪLL sergantiems pacientams lytis nedarė reikšmingo poveikio Tecartus AUC<sub>0–28</sub> diena ir C<sub>max</sub> rodikliams.

Tecartus tyrimų su pacientais, turinčiais inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimų, neatlikta.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Tecartus sudaro inžineriniu būdu apdorotos žmogaus T ląstelės, todėl tipingų *in vitro* tyrimų, *ex vivo* modelių arba *in vivo* modelių, kuriuos pritaikius būtų galima tiksliai apibūdinti toksikologines iš žmogaus organizmo gauto vaistinio preparato savybes, nėra. Taigi tradicinių toksikologinių tyrimų, taikomų kuriant vaistinį preparatą, neatlikta.

Kancerogeniškumo arba genotoksiškumo tyrimų neatlikta.

Tyrimų, kuriais būtų įvertintas šio gydymo poveikis vaisingumui, reprodukcinėms savybėms ir vystymuisi, neatlikta.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

„Cryostor“ CS10 (sudėtyje yra DMSO)  
Natrio chloridas  
Žmogaus albuminas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

Tecartus išlieka stabilus 1 metus, kai laikomas užšaldytas skysto azoto garuose ( $\leq -150$  °C).

Po atšildymo, laikant kambario temperatūroje (nuo 20 °C iki 25 °C), Tecartus stabilumas išlieka iki 3 valandų. Visgi užbaigus atšildymą Tecartus infuziją reikia pradėti per 30 minučių, o visa infuzija turi trukti ne ilgiau kaip 30 minučių.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Tecartus turi būti laikomas skysto azoto garuose ( $\leq -150$  °C) ir turi likti užšaldytas, kol pacientas bus paruoštas gydymui, taip užtikrinant, kad bus suleistos gyvybingos autologinės ląstelės. Atšildyto vaistinio preparato negalima pakartotinai užšaldyti.

Atšildyto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

## 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali vartojimo ar implantavimo įranga

Etileno vinilacetato užšaldytų produktų laikymo maišelis su sandariai prijungtu vamzdeliu ir dviem galimomis jungtimis. Maišelyje yra maždaug 68 ml ląstelių dispersijos.

Metalinėje gabenimo kasetėje yra individualiai supakuotas vienas užšaldytų produktų laikymo maišelis.

## 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Dėl švitinimo vaistinis preparatas gali tapti neaktyvus.

### Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar skiriant vaistinį preparatą

Gydymo įstaigoje Tecartus turi būti transportuojamas uždaroje, nuo sudužimo ir nuo pratekėjimo apsaugotose talpyklėse.

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Sveikatos priežiūros specialistai, ruošiantys Tecartus, turi imtis atitinkamų atsargumo priemonių (mūvėti pirštines ir užsidėti akinčius), kad būtų išvengta galimo infekcinių ligų perdavimo.

### Pasiruošimas prieš skyrimą

- Įsitikinkite, kad paciento tapatybė atitinka ant Tecartus metalinės kasetės nurodytą paciento tapatybės informaciją.
- Jei informacija, nurodyta paciento duomenų etiketėje, neatitinka ketinamo gydyti paciento duomenų, Tecartus infuzijos maišelio negalima išimti iš metalinės kasetės.
- Kai patvirtinsite paciento tapatybę, infuzijos maišelį išimkite iš metalinės kasetės.
- Patikrinkite, ar paciento informacija metalinės kasetės etiketėje sutampa su nurodytąja maišelio etiketėje.
- Prieš atšildydami infuzijos maišelį, apžiūrėkite, ar nėra talpyklės vientisumo pažeidimų. Jei maišelis pažeistas, laikykitės vietos rekomendacijų dėl iš žmogaus gautų medžiagų atliekų tvarkymo (arba nedelsdami susisiekite su „Kite“).

### Atšildymas

- Infuzijos maišelį įdėkite į kitą maišelį.
- Tecartus atšildykite maždaug 37 °C temperatūroje, arba naudodami vandens vonelę, arba taikydami sauso atšildymo metodą, kol infuzijos maišelyje nebus matomo ledo. Maišelio turinį atsargiai išmaišykite, kad išsisklaidytų ląstelinės medžiagos gumulėliai. Jei liko matomų ląstelių gumulėlių, maišelio turinį atsargiai maišykite toliau. Atsargiai maišant ranka, smulkūs ląstelinės medžiagos gumulėliai turi išsisklaidyti. Prieš infuziją Tecartus draudžiama praplauti, centrifuguoti ir (arba) resuspenduoti naujoje terpėje. Atšildymas turi trukti maždaug 3–5 minutes.
- Atšildytas Tecartus išlieka stabilus kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C) ne ilgiau kaip 3 valandas. Visgi, užbaigus atšildymą, infuziją reikia pradėti per 30 minučių.

### Skyrimas

- Tik autologiniam vienkartiniam vartojimui.
- Prieš infuziją ir stebėjimo laikotarpiu reikia turėti tocilizumabo ir skubios pagalbos priemones. Išimtiniais atvejais, kai tocilizumabo nėra dėl stygiaus, kuris yra įtrauktas į Europos vaistų agentūros trūkstamų vaistinių preparatų sąrašą, prieš infuziją reikia vietoje turėti tinkamas tocilizumabui alternatyvias priemones gydyti CIS.
- Draudžiama naudoti leukocitus sulaikantį filtrą.
- Tecartus rekomenduojama skirti į centrinę veną.



- Dar kartą patikrinkite paciento tapatybę, kad ji atitiktų pacientą identifikuojančią informaciją, nurodytą ant Tecartus maišelio.
- Prieš atlikdami infuziją, užpildykite vamzdelį steriliu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu (0,154 mmol natrio mililitre).
- Per 30 minučių sulašinkite visą Tecartus maišelio turinį, veikiant sunkio jėgai ar naudodami peristaltinį siurblį.
- Infuzijos metu atsargiai sujudinkite maišelį, kad būtų išvengta ląstelių gumulėlių.
- Kai bus sulašintas visas Tecartus kiekis, praplaukite infuzijos vamzdelį, taikydami tokio paties greičio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo infuziją, kad pacientui būtų sulašintas visas vaistinis preparatas.

#### Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis tvarkant vaistinio preparato atliekas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ir visas medžiagas, kurios lietsi su Tecartus (kietąsias ir skystąsias atliekas) reikia tvarkyti ir šalinti kaip galimai užkrečiamas atliekas, laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo.

#### Atsitiktinis sąlytis

Įvykus atsitiktiniam sąlyčiui su Tecartus reikia laikytis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo. Darbinius paviršius ir medžiagas, ant kurių galėjo patekti Tecartus, reikia dezinfekuoti tinkamu dezinfekantu.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/20/1492/001

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2020 m. gruodžio 14 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2021 m. lapkričio 18 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

**A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Pagrindiniai elementai:

### **Tocilizumabo prieinamumas ir įstaigos kvalifikacija**

Registruotojas užtikrins, kad ligoninės ir su jomis susiję gydymo centrai, kuriuose išduodamas Tecartus, būtų kvalifikuoti pagal sutartą kontroliuojamo platinimo programą:

- užtikrinti, kad gydymo įstaigoje kiekvienam pacientui būtų nedelsiant prieinama bent viena tocilizumabo dozė iki Tecartus infuzijos. Gydymo centras privalo užsitikrinti galimybę 8 valandų laikotarpiu po kiekvienos ankstesnės dozės gauti papildomą tocilizumabo dozę. Išimtinu atveju, kai tocilizumabo nėra dėl stygiaus, kuris yra įtrauktas į Europos vaistų agentūros trūkstumų vaistinių preparatų sąrašą, registruotojas turi užtikrinti galimybę vietoje taikyti tinkamas tocilizumabui alternatyvias CIS gydymo priemones;
- užtikrinti, kad paciento gydyme dalyvaujantys sveikatos priežiūros specialistai yra baigę mokomąją programą.

**Mokomoji programa.** Prieš pradėdant Tecartus tiekimą kiekvienoje šalyje narėje, registruotojas turi suderinti mokomosios medžiagos turinį ir formą su nacionaline kompetentingąja tarnyba.

#### Sveikatos priežiūros specialistų mokomoji programa

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje šalyje narėje, kurioje platinamas Tecartus, visi Tecartus galintys išrašyti, išduoti ir skirti sveikatos priežiūros specialistai gautų dokumentą su gairėmis, skirtomis:

- pateikti informaciją apie saugumo ir veiksmingumo ilgalaikio stebėjimo tyrimą ir apie prisidėjimo prie tokio tyrimo svarbą;
- padėti identifikuoti CIS ir sunkias neurologines nepageidaujamas reakcijas;
- padėti valdyti CIS ir sunkias neurologines nepageidaujamas reakcijas;
- užtikrinti tinkamą CIS ir sunkių neurologinių nepageidaujamų reakcijų stebėjimą;
- pateikti visą susijusią informaciją pacientams;
- užtikrinti, kad apie nepageidaujamas reakcijas būtų tinkamai ir tiksliai pranešama;
- užtikrinti, kad būtų pateiktos išsamios atšildymo procedūros instrukcijos;
- prieš paciento gydymą užtikrinti, jog gydymo centre kiekvienam pacientui būtų paruošta bent po 1 tocilizumabo dozė. Specializuotas gydymo centras privalo užsitikrinti galimybę 8 valandų laikotarpiu gauti papildomas tocilizumabo dozes; išimtinu atveju, kai tocilizumabo nėra dėl stygiaus, kuris yra įtrauktas į Europos vaistų agentūros trūkstumų vaistinių preparatų sąrašą, užtikrinti, kad vietoje būtų galima taikyti tinkamas alternatyvias CIS gydymo priemones.

#### Paciento mokomoji programa

Skirta informuoti ir paaiškinti pacientams:

- CIS ir sunkių neurologinių nepageidaujamų reakcijų, susijusių su Tecartus, riziką;
- poreikį nedelsiant pranešti apie simptomus savo gydančiam gydytojui;
- poreikį išlikti netoli vietos, kurioje gavo Tecartus gydymą, ne trumpiau kaip 4 savaites po Tecartus infuzijos;
- poreikį nuolat su savimi turėti įspėjamąją paciento kortelę.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

<b>Aprašymas</b>	<b>Terminas</b>
Siekiant toliau apibūdinti Tecartus ilgalaikį veiksmingumą ir saugumą suaugusiems pacientams, sergantiems recidyvuojančia arba refrakterine (r/r) mantijos ląstelių limfoma (MLL), ir suaugusiems pacientams, sergantiems r/r ūmine limfoblastine leukemija (ŪLL), registruotojas turi atlikti perspektyvinį tyrimą pagal registro duomenis, vadovaudamasis suderintu protokolu, ir pateikti jo rezultatus.	MLL: 2042 m. birželio 30 d. ŪLL: 2042 m. gruodžio 31 d.

### **E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

<b>Aprašymas</b>	<b>Terminas</b>
Siekiant patvirtinti ilgalaikį Tecartus veiksmingumą ir saugumą suaugusiems pacientams, sergantiems recidyvuojančia arba refrakterine MLL, ir naudos bei rizikos santykį moterims, senyviems ir sunkiai sergantiems pacientams, registruotojas turi pateikti perspektyvinio tyrimo rezultatus, kuriame tiriamas veiksmingumas ir saugumas remiantis to paties registro duomenimis, naudojamais apibūdinant ilgalaikį Tecartus veiksmingumą ir saugumą, vadovaujantis suderintu protokolu.	2025 m. rugsėjo 30 d.
Siekiant patvirtinti ilgalaikį Tecartus veiksmingumą ir saugumą suaugusiems pacientams, sergantiems recidyvuojančia arba refrakterine ŪLL, registruotojas turi pateikti klinikinio tyrimo ZUMA-3 (1 dalies ir 2 dalies) stebėjimo rezultatus.	2024 m. spalio 31 d.
Siekiant patvirtinti ilgalaikį Tecartus veiksmingumą ir saugumą suaugusiems pacientams, sergantiems recidyvuojančia arba refrakterine ŪLL, registruotojas turi atlikti perspektyvinį stebėjimo tyrimą, remdamasis registro duomenimis ir vadovaudamasis suderintu protokolu, bei pateikti tyrimo rezultatus.	2027 m. gruodžio 31 d.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### METALINĖ KASĖTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tecartus 0,4 –  $2 \times 10^8$  ląstelių infuzinė dispersija  
breksukabtagenas autoleucelas (CAR+ gyvybingos T ląstelės)

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Autologinės žmogaus T ląstelės, transdukuotos taikant retrovirusinį vektorių, koduojantį anti-CD19 chimerinį antigeno receptorių (CAR).  
Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus ląstelių.

Sudėtyje yra  $0,4 - 2 \times 10^8$  CAR+ gyvybingų T ląstelių.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: „Cryostor“ CS10 (sudėtyje yra DMSO), žmogaus albuminas, natrio chloridas.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

##### Infuzinė dispersija

Vienas sterilus infuzinis maišelis.

Turinys: maždaug 68 ml ląstelių dispersijos.

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Nešvitinti.

Atšildydami atsargiai išmaišykite maišelio turinį.

NENAUDOTI leukocitus sulaikančio filtro.

Paciento tapatybę patvirtinkite PRIEŠ pradėdami infuziją.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti tik į veną.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Tik autologiniam vartojimui.

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki



**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti užšaldytą skysto azoto garuose  $\leq -150$  °C temperatūroje.  
Negalima pakartotinai užšaldyti.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus ląstelių. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia šalinti laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų atliekų tvarkymo.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/20/1492/001

**13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI**

Serijs:  
„Kite“ paciento identifikacijos numeris:  
Papildomas paciento identifikacijos numeris:  
Paciento vardas ir pavardė:  
Paciento gimimo data:  
SEC:

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

Duomenys nebūtini.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

Duomenys nebūtini.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**INFUZIJOS MAIŠELIS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Tecartus 0,4 –  $2 \times 10^8$  ląstelių infuzinė dispersija  
breksukabtagenas autoleucelas (CAR+ gyvybingos T ląstelės)  
Leisti tik į veną.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI**

Lot:  
„Kite“ paciento identifikacijos numeris:  
Papildomas paciento identifikacijos numeris:  
Paciento vardas ir pavardė:  
Paciento gimimo data:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

Turinys: maždaug 68 ml ląstelių dispersijos.

**6. KITA**

Tik autologiniam vartojimui.  
Patikrinkite paciento identifikacijos numerį.

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Tecartus 0,4–2 × 10<sup>8</sup> ląstelių infuzinė dispersija breksukabtagenas autoleucelas (CAR+ gyvybingos T ląstelės)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

#### **Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas išduos Jums paciento išspėjimą kortelę. Atidžiai perskaitykite ją ir laikykitės joje pateiktų nurodymų.
- Visada parodykite paciento išspėjimą kortelę gydytojui arba slaugytojui per apsilankymą arba atvykę į gydymo įstaigą.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Tecartus ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Tecartus
3. Kaip skiriamas Tecartus
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tecartus
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Tecartus ir kam jis vartojamas**

Tecartus yra genų terapijos vaistas, skirtas suaugusiųjų mantijos ląstelių limfomos ir B ląstelių ūminės limfoblastinės leukemijos gydymui. Jis vartojamas, kai kiti vaistai neveiksmingi (atsinaujinusi arba atspari liga). Šis vaistas pagamintas specialiai Jums iš Jūsų paties baltųjų kraujo ląstelių, kurios buvo pakeistos ir yra vadinamos breksukabtagenu autoleucelu.

Mantijos ląstelių limfoma ir B ląstelių ūminė limfoblastinė leukemija yra imuninės sistemos (organizmo apsaugos) dalies vėžio formos. Jos pažeidžia baltąsias kraujo ląsteles, vadinamas B limfocitais. Sergant ir mantijos ląstelių limfoma, ir B ląstelių ūmine limfoblastine leukemija, B limfocitai nekontroliuojamai dauginasi ir kaupiasi limfiniame audinyje, kaulų čiulpuose ar kraujyje.

#### **Kaip veikia Tecartus**

Iš Jūsų kraujo paaimama baltųjų kraujo ląstelių, kurios genetiškai modifikuojamos, kad galėtų pulti vėžio ląsteles Jūsų organizme. Kai Tecartus sulašinamas į kraują, modifikuotos baltosios kraujo ląstelės ima naikinti vėžio ląsteles.

#### **2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Tecartus**

##### **Tecartus vartoti draudžiama:**

- jeigu yra alergija bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jei manote, kad esate alergiški, kreipkitės patarimo į gydytoją;
- jeigu Jums negalima vartoti vaisto, skirto sumažinti baltųjų kraujo ląstelių skaičių Jūsų kraujyje (*limfocitų skaičių mažinanti chemoterapija*) (taip pat žr. 3 skyrių „Kaip Tecartus skiriamas“).

## Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Tecartus pagamintas iš Jūsų paties baltųjų kraujo ląstelių, todėl jį reikia vartoti tik Jums (*autologinis vartojimas*).

## Tyrimai ir patikros

### Prieš Jums skiriant Tecartus gydytojas imsisi šių priemonių:

- Patikrins Jūsų plaučius, širdį, inkstus ir kraujospūdį.
- Ištirs dėl infekcijos ar uždegimo požymių ir nuspręs, ar Jus reikia gydyti prieš skiriant Tecartus.
- Patikrins, ar nepasunkėjo vėžinė liga.
- Patikrins, ar nėra transplantato prieš šeimininką ligos, kuria galima susirgti po persodinimo, požymių. Tai būna persodintoms ląstelėms puolant Jūsų organizmą, kas sukelia tokius simptomus kaip išbėrimas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas ir kraujingos išmatos;
- Ištirs kraują dėl šlapimo rūgšties ir vėžinių ląstelių skaičiaus kraujyje. Tai parodys, ar Jums gali išsivystyti sutrikimas, vadinamas *navikų lizės sindromu*. Jums gali duoti vaistų, padėsiančių išvengti šio sutrikimo.
- Patikrins, ar neturite hepatito B, hepatito C arba ŽIV infekcijos.
- Pasiteiraus, ar skiepijotės per pastarąsias 6 savaites arba planuojate skiepytis per artimiausius kelis mėnesius.
- Patikrins, ar anksčiau buvote gydyti vaistu, kuris jungiasi prie baltymo, vadinamo CD19.

Kai kuriais atvejais gali būti neįmanoma taikyti planuoto gydymo Tecartus. Jei Tecartus infuziją pavėluota skirti daugiau kaip 2 savaites po Jums taikytos limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos, Jums gali prireikti daugiau chemoterapijos (taip pat žr. 3 skyrių „Kaip Tecartus skiriamas“).

## Po Tecartus skyrimo

### Jei Jums atsirado bent vienas iš šių simptomų, nedelsdami pasakykite gydytojui ar slaugytojui arba iškart kreipkitės skubios pagalbos:

- Šaltkrėtis, labai stiprus nuovargis, silpnumas, svaigulys, galvos skausmas, kosulys, dusulys, greitas arba nereguliarus širdies plakimas, sunkus pykinimas, vėmimas ar viduriavimas, nes tai gali būti būklės, kuri žinoma kaip citokinų išsiskyrimo sindromas, simptomai. 3–4 savaites po gydymo Tecartus du kartus per parą matuokitės kūno temperatūrą. Jeigu temperatūra pakilo, nedelsdami pasakykite gydytojui.
- Priepuoliai, drebulys arba sunkumas kalbėti ar neaiški kalba, sąmonės netekimas ar susilpnėjusi sąmonė, sumišimas arba orientacijos praradimas, pusiausvyros arba koordinacijos praradimas.
- Karščiavimas (pvz., aukštesnė kaip 38 °C temperatūra), kuris gali būti infekcijos simptomas.
- Labai stiprus nuovargis, silpnumas ir dusulys, kurie gali būti simptomai, kad trūksta raudonųjų kraujo ląstelių.
- Kraujavimas arba lengviau atsirandančios mėlynės (kraujosruvos), kurie gali būti sumažėjusio trombocitais vadinamų kraujo ląstelių skaičiaus simptomai.

Jei bet kuri iš pirmiau nurodytų būklių Jums tinka (arba dėl to abejojate), pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

Jūsų gydytojas reguliariai atliks kraujo tyrimus, nes gali sumažėti kraujo ląstelių ir kitų kraujo komponentų skaičius.

Jūsų bus paprašyta sutikti, kad mažiausiai 15-ai metų būtumėte įtraukti į registrą, kad geriau suprastumėme Tecartus ilgalaikį poveikį.

Neaukokite kraujo, organų, audinių arba ląstelių transplantacijai.

## **Vaikams, paaugliams ir jauniems suaugusiesiems**

Tecartus draudžiama vartoti vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų, ir jauniems suaugusiesiems, jaunesniems kaip 26 metų.

### **Kiti vaistai ir Tecartus**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Prieš Jums skiriant Tecartus, pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jei vartojate bet kokių vaistų, kurie silpnina Jūsų imuninę sistemą, tokių kaip kortikosteroidai, nes šie vaistai gali trukdyti Tecartus veikimui.

Ypač svarbu, kad nesiskiepytumėte tam tikromis vakcinomis, vadinamomis gyvosiomis:

- 6 savaites prieš Jums skiriamą trumpą limfocitų skaičių mažinančios chemoterapijos kursą, skirtą paruošti Jūsų organizmą Tecartus ląstelėms.
- Tecartus gydymo metu.
- Po gydymo, imuninės sistemos atsistatymo laikotarpiu.

Pasakykite gydytojui, jeigu Jums būtina atlikti bet kokią skiepijimą.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš Jums skiriant šį vaistą pasitarkite su gydytoju. To reikia tam, kad Tecartus poveikis nėščiosioms arba žindyvėms nežinomas ir vaistas gali pakenkti negimusiam arba žindomam vaikui.

- Jei po gydymo Tecartus pastojote arba manote, kad galbūt pastojote, nedelsdama pasitarkite su gydytoju.
- Prieš pradėdant gydymą Jums atliks nėštumo testą. Tecartus galima skirti, tik jeigu testo rezultatai rodo, kad nesate nėščia.

Pasitarkite dėl nėštumo su gydytoju, jeigu Jums buvo skirtas Tecartus.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

8 savaites po pavartojimo Tecartus gali sukelti tokių sutrikimų kaip pakitusi arba susilpnėjusi sąmonė, sumišimas ir traukuliai (priepuoliai).

Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų bei nedalyvaukite budrumo reikalaujančioje veikloje mažiausiai 8 savaites po gydymo Tecartus arba kol gydytojas pasakys, kad Jūs visiškai atsigavote.

### **Tecartus sudėtyje yra natrio, dimetilsulfoksido (DMSO) ir gentamicino**

Šio vaisto maišelyje yra 300 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 15 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems. Jame taip pat yra DMSO ir gentamicino, kurie gali sukelti sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų.

## **3. Kaip skiriamas Tecartus**

Tecartus Jums visada suleis sveikatos priežiūros specialistas.

- Tecartus yra pagamintas iš Jūsų paties baltųjų kraujo ląstelių, todėl iš Jūsų organizmo paims vaistui paruošti reikalingų ląstelių. Gydytojas paims šiek tiek Jūsų kraujo kateteriu, įvestu į veną

(ši procedūra vadinama *leukofereze*). Jos metu iš kraujo išskiriamos tam tikros baltosios kraujo ląstelės, o likęs kraujas grąžinamas į veną. Procedūra gali trukti 3–6 valandas ir ją gali reikėti kartoti.

- Jūsų baltąsias kraujo ląsteles išsiųs į gamybos centrą, kur Jums bus pagamintas Tecartus. Paprastai Tecartus pagaminti reikia 2–3 savaitių, tačiau šis laikas gali skirtis.

### **Prieš gydymą Tecartus skiriami vaistai**

Likus kelioms dienoms iki Tecartus skyrimo, Jums bus atlikta limfocitų skaičių mažinanti chemoterapija, kuri sudarys sąlygas, kad pavartojus Tecartus Jūsų organizme padaugėtų su šiuo vaistu gautų modifikuotų baltųjų kraujo ląstelių.

30–60 minučių prieš Tecartus Jums gali duoti kitų vaistų. Tai padeda išvengti infuzijos reakcijų ir karščiavimo. Tie kiti vaistai gali būti:

- Paracetamolis.
- Antihistamininis vaistas, pvz., difenhidraminas.

### **Kaip bus skiriamas Tecartus**

Tecartus Jums visada suleis gydytojas specializuotame gydymo centre.

- Tecartus skiriamas viena doze.
- Gydytojas arba slaugytojas maždaug per 30 minučių sulašins vieną Tecartus infuziją per į veną įstatytą kateterį (*infuzija į veną*).
- Tecartus yra genetiškai modifikuota Jūsų baltųjų kraujo ląstelių versija. Todėl sveikatos priežiūros specialistas, dirbantis su šiuo vaistu, imsis tinkamų atsargumo priemonių (mūvės pirštines ir naudos akinius), kad būtų išvengta galimo infekcinių ligų perdavimo, ir laikysis vietinių reikalavimų dėl iš žmogaus gautų medžiagų atliekų tvarkymo, kad sutvarkytų ir pašalintų visas medžiagas, kurios kontaktavo su juo.

### **Po Tecartus skyrimo**

- Mažiausiai 4 savaites po gydymo Tecartus reikia būti netoli ligoninės, kurioje buvote gydyti. Gydytojas rekomenduos ne mažiau kaip 10 dienų kasdien atvykti į ligoninę arba pasilikti ligoninėje kaip stacionaro pacientui pirmąsias 10 dienų po gydymo Tecartus. To reikia tam, kad gydytojas galėtų patikrinti, ar gydymas veikia ir suteikti pagalbą, jeigu patirtumėte bet kokį šalutinį poveikį.

Jeigu praleisite bet kurį apsilankymą, kuo greičiau paskambinkite gydytojui arba į gydymo centrą, kad Jums paskirtų naują apsilankymo laiką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Nemėginkite patys gydyti šalutinio poveikio.

Tecartus gali sukelti šalutinį poveikį, kuris gali būti sunkus arba pavojingas gyvybei. Jei po Tecartus infuzijos Jums pasireiškė bet kuris iš toliau išvardytų šalutinio poveikio reiškinių, **skubiai kreipkitės į gydytoją**.

### **Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)**

- Karščiavimas, šaltkrėtis, sumažėjęs kraujospūdis, dėl kurio gali atsirasti tokių simptomų kaip svaigulys, galvos sukimasis, skysčio kaupimasis plaučiuose, kuris gali būti sunkus ir mirtinas (visi *citokinų išsiskyrimo sindromu* vadinamos būklės simptomai).



- Sąmonės netekimas ar susilpnėjusi sąmonė, sumišimas ar atminties praradimas dėl smegenų funkcijos sutrikimo, sunkumas kalbėti ar neaiški kalba, nevalingas drebulys (*tremoras*), traukuliai (*priepuoliai*), staigus sumišimas su susijaudinimu, dezorientacija, haliucinacijos ar dirglumas (*delyras*).
- Karščiavimas, šaltkrėtis, kurie gali būti infekcijos požymiai.

### **Kitas galimas šalutinis poveikis**

Toliau išvardyti kito šalutinio poveikio reiškiniai. Jei šis šalutinis poveikis tampa sunkus ar pavojingas, nedelsdami pasakykite gydytojui.

### **Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)**

- Neįprastai mažas baltųjų kraujo ląstelių skaičius, dėl kurio gali padidėti infekcijos rizika.
- Mažas ląstelių, padedančių kraujui krešėti, skaičius (*trombocitopenija*): galimi simptomai – stiprus ar užsitęsęs kraujavimas arba kraujosruvų susidarymas.
- Aukštas kraujospūdis.
- Raudonųjų kraujo ląstelių (pernešančių deguonį) skaičiaus sumažėjimas: simptomai gali būti labai didelis nuovargis ir energijos praradimas.
- Labai didelis nuovargis.
- Greitas ar lėtas širdies plakimas.
- Deguonies, patenkančio į kūno audinius, sumažėjimas: simptomai gali būti odos spalvos pokyčiai, sumišimas, greitas kvėpavimas.
- Dusulys, kosulys.
- Gausus kraujavimas.
- Pykinimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, pilvo skausmas, vėmimas.
- Raumenų skausmas, sąnarių skausmas, kaulų skausmas, kūno galūnių skausmas.
- Energijos ar jėgos stoka, raumenų silpnumas, sunkumas judėti, raumenų spazmas.
- Galvos skausmas.
- Inkstų sutrikimai, dėl kurių Jūsų organizmas sulaiko skysčius, kaupia skysčius audiniuose (*edema*), todėl gali padidėti svoris ir pasunkėti kvėpavimas.
- Didelis šlapimo rūgšties ir cukraus (*gliukozės*) kiekis, nustatomas kraujo tyrimais.
- Mažas natrio, magnio, fosfato, kalio ar kalcio kiekis, nustatomas kraujo tyrimais.
- Sumažėjęs apetitas, burnos išopėjimas.
- Miego sunkumai, nerimas.
- Galūnių patinimas, skystis aplink plaučius (*pleuros efuzija*).
- Odos išbėrimas ir odos problemos.
- Kraujo tyrimu nustatytas mažas imunoglobulinų kiekis, dėl kurio gali kilti infekcijų.
- Kraujo tyrimais nustatytas padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.
- Nervų skausmas.

### **Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)**

- Mažas albumino kiekis, nustatytas kraujo tyrimais.
- Didelis bilirubino kiekis, nustatomas kraujo tyrimais.
- Nereguliarus širdies plakimas (*aritmija*).
- Kūno judesių kontrolės praradimas.
- Burnos džiūvimas, dehidratacija, sunkumas ryti.
- Sumažėjęs šlapimo išsiskyrimas (dėl pirmiau apibūdintų inkstų problemų).
- Dusulys (*kvėpavimo nepakankamumas*).
- Pasunkėjęs kvėpavimas, dėl kurio negalite kalbėti visais sakiniais, kosulys dėl skysčių plaučiuose.
- Padidėjęs slėgis kaukolėje.
- Kraujo krešuliai: simptomai gali būti skausmas krūtinėje ar viršutinėje nugaros dalyje, pasunkėjęs kvėpavimas, kraujo atkosėjimas ar spazminis skausmas, vienos kojos patinimas, šilta ir patamsėjusi oda aplink skausmingą vietą.

- Kraujo savybės suformuoti krešulius sutrikimas (*koagulopatija*): simptomai gali būti gausus ar ilgai trunkantis kraujavimas arba kraujosruvos.
- Regėjimo pokyčiai, dėl kurių tampa sunku matyti daiktus (*regėjimo sutrikimas*).
- Padidėjęs jautrumas: simptomai gali būti tokie kaip išbėrimas, dilgėlinė, niežėjimas, patinimas ir anafilaksija.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Tecartus**

### **Toliau pateikta informacija skirta tik gydytojams.**

Ant talpyklės etiketės po „Tinka iki“ ir infuzinio maišelio po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikykite užšaldytą skysto azoto garuose  $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$  temperatūroje, kol bus atšildytas prieš vartojant. Negalima pakartotinai užšaldyti.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Tecartus sudėtis**

Veiklioji medžiaga yra breksukabtagenas autoleucelas ( $0,4 - 2 \times 10^8$  ląstelių infuzinė dispersija). Kiekviename konkrečiam pacientui skirtame infuziniame maišelyje yra maždaug 68 ml anti-CD19 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių dispersijos, atitinkančios tikslinę  $2 \times 10^6$  anti-CD19 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių/kg dozę, skiriamą mantijos ląstelių limfoma sergantiems pacientams, ir tikslinę  $1 \times 10^6$  anti-CD19 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių/kg dozę, skiriamą B ląstelių ūmine limfoblastine leukemija sergantiems pacientams. Pagalbinės medžiagos yra „Cryosstor“ CS10 (sudėtyje yra DMSO), natrio chloridas, žmogaus albuminas. Žr. 2 skyrių „Tecartus sudėtyje yra natrio, dimetilsulfoksido (DMSO) ir gentamicino likučių“.

Šio vaisto sudėtyje yra genetiškai modifikuotų žmogaus kraujo ląstelių.

### **Tecartus išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Tecartus yra skaidri arba nepermatoma, nuo baltos iki raudonos spalvos infuzinė dispersija, tiekiamą individualiai metalinėje kasetėje supakuotame infuziniame maišelyje. Viename infuziniame maišelyje yra maždaug 68 ml ląstelių dispersijos.

### **Registruotojas**

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

**Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Šio vaisto registracija yra sąlyginė.

Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

<----->

**Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.**

Prieš skiriant Tecartus svarbu perskaityti visą šios procedūros aprašymą.

**Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar skiriant vaistinį preparatą**

Gydymo įstaigoje Tecartus turi būti transportuojamas uždaroje, nuo sudužimo ir nuo pratekėjimo apsaugotose talpyklėse.

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Sveikatos priežiūros specialistai, ruošiantys Tecartus, turi imtis atitinkamų atsargumo priemonių (mūvėti pirštines ir užsidėti akinius), kad būtų išvengta galimo infekcinių ligų perdavimo.

Darbinius paviršius ir medžiagas, ant kurių galėjo patekti Tecartus, reikia dezinfekuoti laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo.

**Pasiruošimas prieš skyrimą**

- Įsitikinkite, kad paciento tapatybė atitinka ant Tecartus metalinės kasetės nurodytą paciento tapatybės informaciją.
- Jei informacija, nurodyta paciento duomenų etiketėje, neatitinka ketinamo gydyti paciento duomenų, Tecartus infuzijos maišelio negalima išimti iš metalinės kasetės.
- Kai patvirtinsite paciento tapatybę, infuzijos maišelį išimkite iš metalinės kasetės.
- Patikrinkite, ar paciento informacija metalinės kasetės etiketėje sutampa su nurodytąja maišelio etiketėje.

- Prieš atšildydami infuzijos maišelį, apžiūrėkite, ar nėra talpyklės vientisumo pažeidimų. Jei maišelis pažeistas, laikykitės vietos rekomendacijų dėl iš žmogaus gautų medžiagų atliekų tvarkymo (arba nedelsdami susisiekite su „Kite“).

### Atšildymas

- Infuzijos maišelį įdėkite į kitą maišelį.
- Tecartus atšildykite maždaug 37 °C temperatūroje, arba naudodami vandens vonelę, arba taikydami sauso atšildymo metodą, kol infuzijos maišelyje nebebus matomo ledo. Maišelio turinį atsargiai išmaišykite, kad išsisklaidytų ląstelinės medžiagos gumulėliai. Jei liko matomų ląstelių gumulėlių, maišelio turinį atsargiai maišykite toliau. Atsargiai maišant ranka, smulkūs ląstelinės medžiagos gumulėliai turi išsisklaidyti. Prieš infuziją Tecartus negalima praplauti, centrifuguoti ir (arba) resuspenduoti naujoje terpėje. Atšildymas turi trukti maždaug 3–5 minutes.
- Atšildytas Tecartus išlieka stabilus kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C) ne ilgiau kaip 3 valandas. Visgi užbaigus atšildymą, infuziją reikia pradėti per 30 minučių.

NENAUDOKITE leukocitus sulaikančio filtro.

### *Skiriamas*

- Vaistinių preparatą specializuotame gydymo centre turi skirti gydytojas (-ai), turintis (-ys) piktybinių kraujo ligų gydymo patirties ir išmokytas (-i) pacientams, gydomiems Tecartus, skirti vaistinių preparatą ir kontroliuoti jų būklę.
- Pasirūpinkite, kad prieš infuziją ir sveikimo laikotarpiu turėtumėte bent 1 dozę tocilizumabo vienam pacientui ir skubios pagalbos priemones. Ligoninės ir susiję centrai privalo užsitikrinti galimybę 8 valandų laikotarpiu po kiekvienos ankstesnės dozės gauti papildomą tocilizumabo dozę. Išimtinu atveju, kai tocilizumabo nėra dėl stygiaus, kuris yra įtrauktas į Europos vaistų agentūros trūkstamų vaistinių preparatų sąrašą, įsitikinkite, kad vietoje turite tinkamas tocilizumabui alternatyvias priemones gydyti CIS.
- Paciento tapatybė turi atitikti paciento tapatybės duomenis, nurodytus ant infuzinio maišelio.
- Tecartus skirtas tik autologiniam vartojimui.
- Tecartus reikia per 30 minučių sulašinti kaip intraveninę infuziją per intraveninį vamzdelį, kurio sudėtyje nėra latekso, be leukocitus sulaikančio filtro, veikiant sunkio jėgai ar naudojant peristaltinį siurbį.
- Infuzijos metu maišelį reikia atsargiai sujudinti, kad nesusidarytų ląstelių sankaupos. Sulašinkite visą infuzinio maišelio turinį.
- Prieš infuziją vamzdelį reikia užpildyti steriliu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu (0,154 mmol natrio mililitre), o po infuzijos jį tokiu pačiu tirpalu praplaukite. Kai bus sulašintas visas Tecartus kiekis, infuzijos maišelį reikia atgalinio užpildymo būdu praplauti 10–30 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, kad pacientui būtų sulašinta kiek galima daugiau ląstelių.

### Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis tvarkant vaistinio preparato atliekas

Nesuvartotą vaistinių preparatą ir visas medžiagas, kurios lietsi su Tecartus (kietąsias ir skystąsias atliekas), reikia tvarkyti ir šalinti kaip galimai užkrečiamas atliekas, laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo.

### *Atsitiktinis sąlytis*

Įvykus atsitiktiniam sąlyčiui su vaistiniu preparatu, reikia laikytis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo (tai yra gali prireikti plauti užterštą odą, nusivilkti užterštus drabužius). Darbinius paviršius ir medžiagas, ant kurių galėjo patekti Tecartus, reikia dezinfekuoti tinkamu dezinfekantu.

**IV PRIEDAS**

**EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS IŠVADOS DĖL VIENERIŲ METŲ RINKOS APSAUGOS  
PRAŠYMO**

## **Europos vaistų agentūros išvados dėl**

- **vienerių metų rinkos apsaugos**

*CHMP*, atsižvelgdamas į Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 straipsnio 11 dalies nuostatas, peržiūrėjo registruotojo pateiktus duomenis ir mano, kad nauja terapinė indikacija duoda svarbią klinikinę naudą, palyginti su esamu gydymu, kaip išsamiau paaiškinta Europos viešame vertinimo protokole.