

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tecartus 0,4–2 × 10⁸ šūnu dispersija infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

2.1. Vispārējs apraksts

Tecartus (*brexucabtagene autoleucel*) ir ģenētiski modificētu autologu šūnu zāles, kas satur T šūnas, kuras ir transducētas *ex vivo*, izmantojot retrovīrusa vektoru, kas ekspresē anti-CD19 himērisku antigēna receptoru (*chimeric antigen receptor*, CAR), kas satur peļu anti-CD19 vienas ķēdes mainīgo fragmentu (*single chain variable fragment*, scFv), kurš ir saistīts ar CD28 līdzstimulējošo domēnu un CD3 zeta signalizējošo domēnu.

2.2. Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Mantijas šūnu limfoma

Katram pacientam specifisks Tecartus infūzijas maiss satur breksukabtagēna autoleicelu no sērijas atkarīgā autologu T šūnu koncentrācijā, kas ir ģenētiski modificētas, lai ekspresētu anti-CD19 himērisko antigēnu receptoru (CAR-pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas). Zāles ir iepakotas vienā infūzijas maisā, kas satur šūnu dispersiju infūzijām mērķa devai 2 × 10⁶ anti-CD19 CAR-pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas/kg ķermeņa masas (diapazons: 1 × 10⁶–2 × 10⁶ šūnas/kg), ar maksimāli 2 × 10⁸ anti-CD19 CAR-pozitīvām dzīvotspējīgām T šūnām, kas suspendētas Cryostor CS10 šķīdumā.

Katrs infūziju maiss satur aptuveni 68 ml dispersijas infūzijām.

Akūta limfoleikoze

Katram pacientam specifisks Tecartus infūzijas maiss satur breksukabtagēna autoleicelu no sērijas atkarīgā autologu T šūnu koncentrācijā, kas ir ģenētiski modificētas, lai ekspresētu anti-CD19 himērisko antigēnu receptoru (CAR-pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas). Zāles ir iepakotas vienā infūzijas maisā, kas satur šūnu dispersiju infūzijām mērķa devai 1 × 10⁶ anti-CD19 CAR-pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas/kg ķermeņa masas, ar maksimāli 1 × 10⁸ anti-CD19 CAR-pozitīvām dzīvotspējīgām T šūnām, kas suspendētas Cryostor CS10 šķīdumā.

Katrs infūziju maiss satur aptuveni 68 ml dispersijas infūzijām.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 300 mg nātrija.

Katra deva satur 0,05 ml dimetilsulfoksīda (DMSO) vienā ml Tecartus.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Dispersija infūzijām.

Dzidra līdz necaurspīdīga, balta līdz sarkana dispersija.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Mantijas šūnu limfoma

Tecartus ir paredzēts, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar recidivējošu vai refraktāru mantijas šūnu limfomu (*mantle cell lymphoma*, MCL), kas iepriekš ārstēta ar diviem vai vairākiem sistēmiskas terapijas kursiem, tai skaitā ar Brutona (*Bruton*) tirozīna kināzes (BTK) inhibitoru.

Akūta limfoleikoze

Tecartus ir paredzēts, lai ārstētu pieaugušus pacientus vecumā no 26 gadiem ar recidivējošu vai refraktāru B šūnu prekursoru akūtu limfo leikozi (*acute lymphoblastic leukaemia*, ALL).

4.2. Devas un lietošanas veids

Tecartus jāievada kvalificētā ārstniecības iestādē, un tas jādara ārstam, kam ir pieredze hematoloģisku ļaundabīgu audzēju ārstēšanā un kas ir apmācīts Tecartus ievadīšanā un pacientu ārstēšanā. Pirms infūzijas jābūt pieejamai vismaz 1 tocilizumaba devai izmantošanai citokīnu atbrīvošanās sindroma (*cytokine release syndrome*, CRS) gadījumā un neatliekamās palīdzības aprīkojumam. Kvalificētajā ārstniecības iestādē jābūt pieejamai papildu tocilizumaba devai 8 stundu laikā pēc katras iepriekšējās devas ievadīšanas. Izņēmuma gadījumā, ja tocilizumabs nav pieejams zāļu piegādes pārtraukuma dēļ, kas norādīts Eiropas Zāļu aģentūras zāļu piegādes pārtraukumu katalogā, pirms infūzijas ir jābūt pieejamiem piemērotiem tocilizumaba aizstājļidzekļiem CRS ārstēšanai.

Devas

Tecartus ir paredzēts tikai autologi lietošanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Mantijas šūnu limfoma

Ārstēšana sastāv no vienas infūzijas devas, kas satur CAR pozitīvu dzīvotspējīgu T šūnu dispersiju infūzijām vienā tvertnē. Mērķa deva ir 2×10^6 CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas uz kg ķermeņa masas (diapazons: 1×10^6 – 2×10^6 šūnas/kg); maksimāli 2×10^8 CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas pacientiem ar ķermeņa masu 100 kg un vairāk.

Tecartus ieteicams ievadīt infūzijas veidā no 3 līdz 14 dienām pēc limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas beigām MCL pacientiem. Pirms limfocītu skaitu samazinošās ārstēšanas shēmas uzsākšanas jāpārlicinās par terapijas pieejamību.

Pirms terapijas (limfocītu skaitu samazinoša ķīmijterapija) MCL pacientiem

- Limfocītu skaitu samazinoša ķīmijterapijas shēma ietver 500 mg/m^2 ciklofosfamīda un 30 mg/m^2 fludarabīna, kas jāievada pirms Tecartus infūzijas. Ieteicams ievadīt 5., 4. un 3. dienā pirms Tecartus infūzijas.

Akūta limfoleikoze

Ārstēšana sastāv no vienas infūzijas devas, kas satur CAR pozitīvu dzīvotspējīgu T šūnu dispersiju infūzijām vienā tvertnē. Mērķa deva ir 1×10^6 CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas uz kg ķermeņa masas; maksimāli 1×10^8 CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas pacientiem ar ķermeņa masu 100 kg un vairāk.

Tecartus ieteicams ievadīt infūzijas veidā no 2 līdz 14 dienām pēc limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas beigām ALL pacientiem. Pirms limfocītu skaitu samazinošās ārstēšanas shēmas uzsākšanas jāpārlicinās par terapijas pieejamību.

Pirms terapijas (limfocītu skaitu samazinoša ķīmijterapija) ALL pacientiem

Limfocītu skaitu samazinoša ķīmijterapijas shēma ietver 900 mg/m² ciklofosfamīda, kas jāievada 60 minūšu laikā pirms Tecartus infūzijas. To ieteicams ievadīt 2. dienā pirms Tecartus infūzijas. 25 mg/m² fludarabīna, kas jāievada 30 minūšu laikā pirms Tecartus infūzijas. Ieteicams ievadīt 4., 3. un 2. dienā pirms Tecartus infūzijas.

Mantijas šūnu limfoma un akūta limfoleikoze

Premedikācija

- Lai samazinātu iespējamās akūtas infūzijas reakcijas, pacientiem ieteicams lietot premedikāciju ar paracetamolu no 500 līdz 1000 mg iekšķīgi un difenhidramīnu no 12,5 līdz 25 mg intravenozi vai iekšķīgi (vai līdzvērtīgu līdzekli) aptuveni 1 stundu pirms infūzijas.
- Sistēmiski lietojamu kortikosteroīdu profilaktiska lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kontrole pirms infūzijas

- Dažām riskam pakļautām pacientu grupām var būt indicēta Tecartus infūzijas atlikšana (skatīt 4.4. apakšpunktu "Ārstēšanas atlikšanas iemesli").

Kontrole pēc infūzijas

- Pēc infūzijas pacienti jākontrolē katru dienu pirmās 10 dienas, vai nav radušās CRS pazīmes, simptomi, neiroloģiska rakstura notikumi un citas toksicitātes. Ārstiem ieteicams apsvērt pacienta hospitalizāciju pirmo 10 dienu laikā pēc infūzijas vai pirmo CRS un/vai neiroloģisko notikumu gadījumā.
- Par pacienta kontroli pēc pirmajām 10 dienām pēc infūzijas ir jālemj ārstam.
- Pacientiem ir jānodrošina norādījumi uzturēties kvalificētas klīnikas tuvumā (2 stundu attālumā) vismaz 4 nedēļas pēc infūzijas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem ≥ 65 gadu vecumā devas pielāgošana nav nepieciešama.

B hepatīta vīrusa (hepatitis B virus, HBV), C hepatīta vīrusa (hepatitis C virus, HCV) vai cilvēka imūndeficīta vīrusa (human immunodeficiency virus, HIV) seropozitīvi pacienti

Pieredzes par Tecartus ražošanu pacientiem ar pozitīvu HIV testu, aktīvu HBV vai aktīvu HCV infekciju nav. Tāpēc ieguvuma/riska attiecība šai pacientu grupai līdz šim nav pierādīta.

Pediātriskā populācija

Tecartus drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Tecartus paredzēts tikai intravenozai lietošanai.

Tecartus nedrīkst apstarot. NELIETOJIET leukocītu skaitu samazinošu filtru.

Pirms ievadīšanas ir jāapstiprina, vai pacienta identitāte atbilst pacienta unikālajai informācijai uz Tecartus infūzijas maisa un kasetes.

Ievadīšana

- Leikocītu skaitu samazinošu filtru nedrīkst izmantot.
- Pirms infūzijas un kontroles laikā jābūt pieejamam tocilizumabam un neatliekamās palīdzības aprīkojumam. Izņēmuma gadījumā, ja tocilizumabs nav pieejams zāļu piegādes pārtraukuma dēļ, kas norādīts Eiropas Zāļu aģentūras piegādes pārtraukumu katalogā, pirms infūzijas ir jābūt pieejamiem piemērotiem alternatīviem tocilizumaba aizstājļidzekļiem CRS ārstēšanai.
- Tikai autologai lietošanai; pārbaudiet pacienta ID atbilstību pacienta identifikatoriem uz Tecartus maisa.
- Kad sistēma ir uzpildīta, ievadiet visu Tecartus maisa saturu 30 minūšu laikā vai nu ar gravitātes, vai peristaltiskā sūkņa palīdzību.

Sīkākus ieteikumus par zāļu sagatavošanu, ievadīšanu, nejaušu saskari ar tām un Tecartus likvidēšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Jāapsver limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas kontrindikācijas.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Jāievēro no šūnām iegūtu uzlabotas terapijas zāļu izsekojamības prasības. Lai nodrošinātu izsekojamību, zāļu nosaukums, sērijas numurs un ārstētā pacienta vārds un uzvārds jāglabā 30 gadus.

Autologa lietošana

Tecartus ir paredzēts tikai autologai lietošanai, un to nekādā gadījumā nedrīkst ievadīt citiem pacientiem. Pirms infūzijas ir jāpārlicinās, ka pacienta identitāte atbilst pacienta identifikatoriem uz Tecartus infūzijas maisa un kasetes. Neievadiet Tecartus infūziju, ja informācija pacienta kasetes marķējumā neatbilst paredzētā pacienta identitātei.

Vispārīgi

Jāņem vērā limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas brīdinājumi un piesardzība lietošanā.

Kontrole pēc infūzijas

Pēc infūzijas pacienti jākontrolē katru dienu pirmās 10 dienas, vai nav radušās CRS pazīmes, simptomi, neiroloģiska rakstura notikumi un citas toksicitātes. Ārstiem ieteicams apsvērt pacienta hospitalizāciju pirmo 10 dienu laikā pēc infūzijas vai pirmo CRS un/vai neiroloģisko notikumu gadījumā. Pēc pirmajām 10 dienām pēc infūzijas pacients jākontrolē pēc ārsta ieskatiem.

Pacientiem jāieteic vismaz 4 nedēļas pēc infūzijas atrasties kvalificētas ārstniecības iestādes tuvumā un vērsties pēc neatliekamās medicīniskās palīdzības, ja rodas CRS pazīmes vai simptomi vai neiroloģiskas nevēlamas blakusparādības. Atbilstoši blakusparādības smagumam jāapsver organisma stāvokļa galveno rādītāju un orgānu darbības kontrole.

Ārstēšanas atlikšanas iemesli

Sakarā ar risku, kas saistīts ar Tecartus terapiju, infūzija jāatliek, ja pacientam ir kāds no minētajiem stāvokļiem:

- neatrisinātas nopietnas nevēlamās blakusparādības (it īpaši plaušu, sirds blakusparādības vai hipotensija), ieskaitot pēc iepriekšējiem ķīmijterapijas kursiem;

- aktīva nekontrolēta infekcija vai iekaisīga slimība;
- aktīva transplantāta atgrūšanas slimība (*graft-versus-host disease*, GvHD).

Dažos gadījumos ārstēšanu var atlikt pēc limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas shēmas lietošanas. Ja infūziju atliek par vairāk nekā 2 nedēļām pēc tam, kad pacients saņēmis limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas shēmu, limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas shēma jālieto vēlreiz (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Seroloģiskā testēšana

Pirms šūnu savākšanas Tecartus ražošanai jāveic HBV, HCV un HIV skrīnings (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Asins, orgānu, audu un šūnu ziedošana

Pacienti, kuri ārstēti ar Tecartus, nedrīkst kļūt par asins, orgānu, audu vai šūnu donoriem to transplantēšanai.

Aktīva centrālās nervu sistēmas (CNS) limfoma

Nav pieredzes par šo zāļu lietošanu pacientiem ar aktīvu CNS limfomu, kas definēta kā metastāzes smadzenēs, ko apstiprina ar attēldiagnostiku. Asimptomātiski ALL pacienti ar maksimāli CNS-2 slimību (definēta kā $<5/\mu\text{l}$ leikocītu cerebrospinālajā šķidrumā ar limfoblastu klātbūtni) bez klīniski pierādītām neiroloģiskām izmaiņām tika ārstēti ar Tecartus, bet dati šajā pacientu grupā ir ierobežoti. Tāpēc Tecartus ieguvuma/riska attiecība šīm grupām nav pierādīta.

Blakusslimības

Pacientus, kuriem agrāk ir bijis vai pašlaik ir CNS traucējums vai kuriem ir nieru, aknu, plaušu vai sirds darbības traucējumi, pētījumos neiekļāva. Šie pacienti var būt neaizsargātāki pret tālāk aprakstīto nevēlamo blakusparādību sekām, un viņiem jāpievērš īpaša uzmanība.

Citokīnu atbrīvošanās sindroms

Gandrīz visiem pacientiem novēroja noteiktas pakāpes CRS. Lietojot Tecartus, novēroja smagu CRS, kas var būt letāls, un laika mediāna līdz tā sākumam bija 3 dienas (diapazons: no 1 līdz 13 dienām). Pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas šādu notikumu pazīmes vai simptomi, piemēram, augsta temperatūra, hipotensija, hipoksija, drebuļi, tahikardija un galvassāpes (skatīt 4.8. apakšpunktu). CRS jāārstē pēc ārsta ieskatiem, pamatojoties uz pacienta klīnisko ainu un ievērojot 1. tabulā sniegto CRS ārstēšanas algoritmu.

CRS diagnostikā jāizslēdz alternatīvi sistēmiskā iekaisuma atbildes reakcijas cēloņi, ieskaitot infekcijas.

Ar Tecartus saistīta citokīnu atbrīvošanās sindroma ārstēšana

Pirms Tecartus infūzijas uz vietas jāatrodas un jābūt lietošanai pieejamai vismaz 1 devai tocilizumaba, interleikīna-6 (IL-6) receptora inhibitora, katram pacientam. Kvalificētajai ārstniecības iestādei jābūt pieejamai vienai papildu tocilizumaba devai 8 stundu laikā pēc katras iepriekšējās devas ievadīšanas. Izņēmuma gadījumā, ja tocilizumabs nav pieejams zāļu piegādes pārtraukuma dēļ, kas norādīts Eiropas Zāļu aģentūras zāļu piegādes pārtraukumu katalogā, ārstēšanas centrā ir jābūt piekļuvei piemērotiem tocilizumaba aizstājļidzekļiem CRS ārstēšanai.

Ārstēšanas algoritmi veidoti tā, lai mazinātu atsevišķu CRS simptomu izpausmes smagumu pacientiem, kuri lieto Tecartus. Tie ietver tocilizumaba vai tocilizumaba un kortikosteroīdu lietošanu, kā apkopots 1. tabulā. Pacienti ar 2. vai augstākas pakāpes CRS (piemēram, hipotensija, nav atbildes reakcijas uz intravenozi ievadītiem šķidrumiem vai hipoksija, kuras gadījumā nepieciešama papildu oksigenācija) jākontrolē, izmantojot nepārtrauktu sirdsdarbības telemetriju un pulsa oksimetriju.

Pacientiem ar smagu CRS jāapsver ehokardiogrāfija sirds funkcijas novērtēšanai. Smaga vai dzīvībai bīstama CRS gadījumā jāapsver atbalstoša ārstēšana intensīvās terapijas nodaļā.

Ir zināms, ka CRS ir saistīts ar mērķorgānu (piemēram, aknu, nieru, sirds un plaušu) darbības traucējumiem. Turklāt CRS apstākļos var pasliktināties esošas šo orgānu patoloģijas. Pacientiem ar klīniski nozīmīgiem sirdsdarbības traucējumiem jānodrošina ārstēšana saskaņā ar neatliekamās aprūpes standartiem un jāapsver papildu pasākumi, piemēram, ehokardiogrāfija. Dažos gadījumos CRS apstākļos var rasties makrofāgu aktivācijas sindroms (MAS) un hemofagocītiska limfohistiocitoze (HLH).

Pacientiem ar smagu vai nereagējošu CRS jāapsver hemofagocītu limfohistiocitozes/makrofāgu aktivācijas sindroma (HLH/MAS) izvērtēšana.

Tecartus turpina izplatīties un saglabājas pēc tocilizumaba un kortikosteroīdu ievadīšanas. Lai ārstētu ar Tecartus lietošanu saistīto CRS, nav ieteicams ievadīt audzēja nekrozes faktora (*tumour necrosis factor*, TNF) antagonistus.

1. tabula. Norādījumi par CRS pakāpes noteikšanu un ārstēšanu

CRS pakāpe (a)	Tocilizumabs	Kortikosteroīdi
1. pakāpe Simptomiem (piemēram, drudzis, slikta dūša, nogurums, galvassāpes, mialģija, vājums) nepieciešama tikai simptomātiska ārstēšana.	Ja pēc 24 stundām nav uzlabošanās, 1 stundu ilgi intravenozi jāievada tocilizumabs 8 mg/kg (nedrīkst pārsniegt 800 mg).	N/A
2. pakāpe Simptomiem nepieciešama mērena iejaukšanās, kas nodrošina atbildes reakciju. Skābekļa daudzums mazāks par 40% FiO ₂ vai hipotensija ar atbildes reakciju uz šķidrumiem vai mazu viena vazopresorā līdzekļa devu, vai 2. pakāpes orgānu toksicitāte (b).	Ievadīt tocilizumabu (c) 8 mg/kg intravenozi 1 stundu (nepārsniegt 800 mg). Pēc nepieciešamības atkārtoti ievadīt tocilizumabu ik pēc 8 stundām, ja nav atbildes reakcijas uz intravenozi ievadītiem šķidrumiem vai papildu skābekļa nodrošināšanu. Ierobežot līdz 3 devām 24 stundu laikā, kopā ne vairāk par 4 devām, ja nav CRS pazīmju un simptomu klīniskas uzlabošanās, vai, ja nav atbildes reakcijas uz otro vai turpmākām tocilizumaba devām, apsvērt alternatīvus pasākumus citokīnu atbrīvošanās sindroma ārstēšanai. Ja novēro uzlabošanos, pārtraukt tocilizumaba lietošanu.	Ja 24 stundu laikā pēc tocilizumaba lietošanas uzsākšanas stāvoklis neuzlabojas, ārstēt atbilstoši 3. pakāpei. Ja stāvoklis uzlabojas, pakāpeniski jāsamazina kortikosteroīdu lietošana un jāārstē atbilstoši 1. pakāpei.
3. pakāpe Simptomiem nepieciešama agresīva iejaukšanās, kas nodrošina atbildes reakciju. Skābekļa daudzums lielāks vai vienāds ar 40% FiO ₂ vai hipotensija, kuras gadījumā nepieciešama liela vai vairākas vazopresorā līdzekļa devas, vai 3. pakāpes orgānu toksicitāte, vai 4. pakāpes transaminīts	Atbilstoši 2. pakāpei.	Ievadīt metilprednizolonu 1 mg/kg intravenozi divreiz dienā vai līdzvērtīgu deksametazona daudzumu (piemēram, 10 mg intravenozi ik pēc 6 stundām), līdz simptomi atbilst 1. pakāpei, pēc tam pakāpeniski samazināt kortikosteroīdu lietošanu. Ja stāvoklis uzlabojas, ārstēt atbilstoši 2. pakāpei. Ja stāvoklis neuzlabojas, ārstēt atbilstoši 4. pakāpei.

CRS pakāpe (a)	Tocilizumabs	Kortikosteroīdi
4. pakāpe Dzīvībai bīstami simptomi. Nepieciešama mākslīgā ventilācija vai nepārtraukta veno-venoza hemodialīze vai 4. pakāpes orgānu toksicitāte (izņemot transaminītu).	Atbilstoši 2. pakāpei.	Intravenozi ievadīt metilprednizolonu 1000 mg dienā 3 dienas. Ja stāvoklis uzlabojas, pakāpeniski samazināt kortikosteroīdu lietošanu un ārstēt atbilstoši 3. pakāpei. Ja stāvoklis neuzlabojas, apsvērt citu imūnsupresantu lietošanu.

N/A = nav pieejams vai neattiecas.

(a) Lee et al 2014.

(b) Informāciju par neiroloģisku nevēlamo blakusparādību ārstēšanu skatīt 2. tabulā.

(c) Sīkāku informāciju skatīt tocilizumaba zāļu aprakstā.

Neiroloģiskas nevēlamās blakusparādības

Ar Tecartus ārstētiem pacientiem novēroja smagas neiroloģiskas nevēlamās blakusparādības, kas zināms arī kā ar imūno efektoru šūnām (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICAN) saistīts neirotoksicitātes sindroms un kas var būt dzīvībai bīstams vai letāls. Laika mediāna līdz to sākumam bija 7 dienas (diapazons: no 1 līdz 262 dienām) pēc Tecartus infūzijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ar 2. vai augstākas pakāpes neiroloģisko toksicitāti/ICANS ir jākontrolē, izmantojot nepārtrauktu sirdsdarbības telemetriju un pulsa oksimetriju. Smagas vai dzīvībai bīstamas neiroloģiskās toksicitātes/ICANS gadījumā jānodrošina atbalstoša ārstēšana intensīvās terapijas nodaļā. 2. pakāpes vai augstākās pakāpes nevēlamo blakusparādību gadījumā jāapsver nesedatīvu pretkrampju zāļu izmantošana atbilstoši klīniskajām indikācijām. Ārstēšanas algoritmi izstrādāti tā, lai mazinātu neiroloģiskas nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri lieto Tecartus. Tie ietver tocilizumaba (ja vienlaicīgi ir CRS) un/vai kortikosteroīdu lietošanu vidēji smagu, smagu vai dzīvībai bīstamu neiroloģisku nevēlamu blakusparādību gadījumā, kā norādīts kopsavilkumā 2. tabulā.

2. tabula. Norādījumi par neiroloģisku nevēlamo blakusparādību/ICANS pakāpes noteikšanu un ārstēšanu

Pakāpes novērtējums	Ar vienlaicīgu CRS	Bez vienlaicīga CRS
2. pakāpe	Ievadīt tocilizumabu atbilstoši 1. tabulai 2. pakāpes CRS ārstēšanai. Ja 24 stundu laikā pēc tocilizumaba terapijas uzsākšanas stāvoklis neuzlabojas, ik pēc 6 stundām intravenozi ievadīt deksametazonu 10 mg, līdz blakusparādības simptomi atbilst 1. vai zemākai pakāpei, pēc tam pakāpeniski samazināt kortikosteroīdu lietošanu. Ja novēro uzlabošanos, pārtraukt tocilizumaba lietošanu. Ja stāvoklis aizvien neuzlabojas, ārstēt atbilstoši 3. pakāpei.	Ik pēc 6 stundām intravenozi ievadīt deksametazonu 10 mg, līdz simptomi atbilst 1. vai zemākai pakāpei. Ja stāvoklis uzlabojas, pakāpeniski samazināt kortikosteroīdu lietošanu.
	Apsvērt nesedatīvu pretkrampju zāļu (piemēram, levetiracetāma) lietošanu krampju profilaksei.	

Pakāpes novērtējums	Ar vienlaicīgu CRS	Bez vienlaicīga CRS
3. pakāpe	Ievadīt tocilizumabu atbilstoši 1. tabulai 2. pakāpes CRS ārstēšanai. Papildus pirmajai tocilizumaba devai intravenozi ievadīt deksametazonu 10 mg, un atkārtot devu ik pēc 6 stundām. Turpināt deksametazona lietošanu, līdz simptomi atbilst 1. vai zemākai pakāpei, un tad pakāpeniski samazināt kortikosteroīdu lietošanu. Ja stāvoklis uzlabojas, pārtraukt tocilizumaba lietošanu un ārstēt atbilstoši 2. pakāpei. Ja stāvoklis aizvien neuzlabojas, ārstēt atbilstoši 4. pakāpei.	Ik pēc 6 stundām intravenozi ievadīt deksametazonu 10 mg. Turpināt deksametazona lietošanu, līdz simptomi atbilst 1. vai zemākai pakāpei, un tad pakāpeniski samazināt kortikosteroīdu lietošanu. Ja stāvoklis neuzlabojas, ārstēt atbilstoši 4. pakāpei.
	Apsvērt nesedatīvu pretkrampju zāļu (piemēram, levetiracetāma) lietošanu krampju profilaksei.	
4. pakāpe	Ievadīt tocilizumabu atbilstoši 1. tabulai 2. pakāpes CRS ārstēšanai. Intravenozi ievadīt metilprednizolonu 1000 mg dienā ar pirmo tocilizumaba devu un turpināt ievadīt metilprednizolonu intravenozi 1000 mg dienā vēl 2 dienas. Ja stāvoklis uzlabojas, pēc tam ārstēt atbilstoši 3. pakāpei. Ja stāvoklis neuzlabojas, apsvērt citu imūnsupresantu lietošana.	Intravenozi ievadīt metilprednizolonu 1000 mg dienā 3 dienas. Ja stāvoklis uzlabojas, pēc tam ārstēt atbilstoši 3. pakāpei. Ja stāvoklis neuzlabojas, apsvērt citu imūnsupresantu lietošana.
	Apsvērt nesedatīvu pretkrampju zāļu (piemēram, levetiracetāma) lietošanu krampju profilaksei.	

Infekcijas un febrila neitropēnija

Lietojot Tecartus, ļoti bieži novēroja smagas infekcijas, kas var būt dzīvībai bīstamas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms infūzijas, tās laikā un pēc tam pacienti jākontrolē, vai nerodas infekcijas pazīmes un simptomi, un atbilstoši jāārstē. Profilaktiski jānozīmē antibiotiskie līdzekļi atbilstoši iestādes standarta vadlīnijām.

Pēc Tecartus infūzijas pacientiem novēroja febrilu neitropēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu), un tā var noritēt vienlaicīgi ar CRS. Febrilas neitropēnijas gadījumā jānovērtē infekcija un tā jāārstē ar plaša spektra antibiotikām, šķīdriem un citiem atbalstošas aprūpes pasākumiem atbilstoši medicīniskajai indikācijai.

Pacientiem ar imūnās sistēmas nomākumu ziņots par dzīvībai bīstamām un letālām oportunistiskām infekcijām, tai skaitā diseminētas sēnīšu infekcijas un vīrusu reaktivāciju (piemēram, HHV-6 un progresējoša multifokāla leikoencefalopātija). Šo infekciju iespējamība jāņem vērā pacientiem ar neiroloģiskiem traucējumiem, un jāveic attiecīgi diagnostiski izmeklējumi.

Vīrusu reaktivācija

Vīrusu reaktivācija, piemēram, B hepatīta vīrusa (*hepatitis B virus*, HBV) reaktivācija, var rasties pacientiem, ko ārstē ar zālēm, kas ir vērstas pret B šūnām, un var izraisīt fulminantu hepatītu, aknu mazspēju un nāvi.

Ilgstošas citopēnijas

Pacienti pēc limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas un Tecartus infūzijas vairākas nedēļas var novērot citopēnijas, kas jāārstē atbilstoši standarta vadlīnijām. Ilgstošas 3. vai augstākas pakāpes citopēnijas, tai skaitā trombocitopēniju, neitropēniju, anēmiju, pēc Tecartus infūzijas novēroja ļoti bieži (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēc Tecartus infūzijas jākontrolē pacienta asins aina.

Hipogammaglobulinēmija

Ar Tecartus ārstētiem pacientiem var rasties B šūnu aplāzija, kas izraisa hipogammaglobulinēmiju. Ar Tecartus ārstētiem pacientiem ļoti bieži novēroja hipogammaglobulinēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Hipogammaglobulinēmija pacientiem rada noslieci uz infekcijām. Pēc ārstēšanas ar Tecartus jākontrolē imūnglobulīna līmenis, un atkārtotu infekciju gadījumā jāveic piesardzības pasākumi pret infekcijām, jānozīmē antibiotikas profilaksei un imūnglobulīna aizstājterapija atbilstoši standarta vadlīnijām.

Paaugstinātas jutības reakcijas

DMSO vai atlieku gentamicīns Tecartus sastāvā var izraisīt nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas, ieskaitot anafilaksi.

Sekundāri ļaundabīgi audzēji

Ar Tecartus ārstētiem pacientiem var attīstīties sekundāri ļaundabīgi audzēji. Pacienti jākontrolē mūža garumā, vai nerodas sekundāri ļaundabīgi audzēji. Sekundāra ļaundabīga audzēja gadījumā sazinieties ar uzņēmumu, lai saņemtu norādījumus par pacienta paraugu paņemšanu testēšanai.

Audzēja sabrukšanas sindroms (ASS)

Dažkārt novērots ASS, kas var būt smags. Lai samazinātu ASS risku, pacientiem ar paaugstinātu urīnskābes līmeni vai lielu audzēja slodzi pirms Tecartus infūzijas jāsaņem allopurinols vai alternatīva profilakse. ASS pazīmes un simptomi ir jākontrolē, un blakusparādības ir jāārstē saskaņā ar standarta vadlīnijām.

Iepriekšēja cilmes šūnu transplantācija (GvHD)

Pacienti nav ieteicams saņemt terapiju, ja viņiem veikta alogēno cilmes šūnu transplantācija un ir aktīva akūta vai hroniska GvHD, jo pastāv risks, ka Tecartus pastiprinās GvHD.

Iepriekšēja ārstēšana ar anti-CD19

Tecartus nav ieteicams, ja pacientam pēc iepriekšējas anti-CD19 terapijas ir CD19 negatīvas slimības recidīvs.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur 300 mg nātrija infūzijā, kas ir līdzvērtīgi 15% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Ilgtermiņa novērošana

Pacienti ir jāreģistrē reģistrā, un viņi tiks novēroti, lai labāk izprastu Tecartus drošumu un efektivitāti ilgtermiņā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Sistēmiski lietojamu kortikosteroīdu profilaktiska lietošana var kavēt Tecartus iedarbību. Tāpēc sistēmiski lietojamu kortikosteroīdu profilaktiska lietošana pirms infūzijas nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kortikosteroīdu lietošana atbilstoši toksicitātes kontroles vadlīnijām neietekmē CAR T šūnu izplatīšanos un noturību.

Dzīvas vakcīnas

Imunizācijas ar dzīvām vīrusu vakcīnām drošums Tecartus terapijas laikā vai pēc tās nav pētīts. Piesardzības nolūkos vakcinācija ar dzīvo vīrusu vakcīnām nav ieteicama vismaz 6 nedēļas pirms limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas sākuma, Tecartus terapijas laikā un līdz imūnās sistēmas funkcijas atjaunošanās pēc terapijas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Pirms Tecartus terapijas uzsākšanas jāpārbauda, vai sievietēm reproduktīvā vecumā nav grūtniecības.

Informāciju par efektīvas kontracepcijas nepieciešamību pacientiem, kuri saņem limfocītu skaitu samazinošu ķīmijterapiju, skatīt limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas zāļu aprakstā.

Dati par iedarbību nav pietiekami, lai sniegtu ieteikumus par kontracepcijas ilgumu pēc Tecartus terapijas.

Grūtniecība

Dati par Tecartus lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Tecartus reproduktīvās un attīstības toksicitātes pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu, vai zāles var kaitēt auglim, lietojot grūtniecības laikā, nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nav zināms, vai Tecartus var tikt pārnesti auglim. Pamatojoties uz darbības mehānismu, ja transducētās šūnas šķērso placentu, var rasties toksicitāte auglim, ieskaitot B šūnu limfocitopēniju. Tāpēc Tecartus nav ieteicams lietot sievietēm grūtniecības laikā vai sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus. Grūtnieces jāinformē par iespējamajiem riskiem auglim. Grūtniecības iespēja pēc Tecartus terapijas jāapspriež ar ārstējošo ārstu.

Jaundzimušajiem, kuri dzimuši ar Tecartus ārstētām mātēm, jāapsver imūnglobulīna līmeņa un B šūnu noteikšana.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Tecartus izdalās cilvēka pienā vai tiek pārnesti ar krūti barotajam bērnam. Sievietes, kuras baro bērnu ar krūti, jāinformē par iespējamo risku ar krūti barotajam bērnam.

Fertilitāte

Klīniskie dati par Tecartus ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Ietekme uz tēviņu un mātišu fertilitāti pētījumos ar dzīvniekiem nav vērtēta.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tecartus būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Ņemot vērā neiroloģisku traucējumu, tajā skaitā izmainīta psihiskā stāvokļa vai krampju rašanās iespējamību, pacienti nedrīkst vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot smagus vai potenciāli bīstamus

mehānismus vismaz 8 nedēļas pēc infūzijas vai kamēr neiroloģiskas nevēlamās blakusparādības nav pilnībā izzudušas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Mantijas šūnu limfoma

Šajā apakšpunktā aprakstītie drošuma dati attiecas uz Tecartus iedarbību 2. fāzes pētījumā ZUMA-2, kurā pavisam 82 pacienti ar recidivējošu/refraktāru MCL saņēma vienu devu CAR pozitīvu dzīvotspējīgu T šūnu (2×10^6 vai $0,5 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T šūnas/kg), pamatojoties uz ieteicamo devu, ko noteica atbilstoši ķermeņa masai.

Nozīmīgākās un biežākās nevēlamās blakusparādības bija CRS (91%), infekcijas (55%) un encefalopātija (51%).

Nopietnas nevēlamās blakusparādības radās 56% pacientu. Visbiežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija encefalopātija (26%), infekcijas (28%) un citokīnu atbrīvošanās sindroms (15%).

3. vai augstākas pakāpes nevēlamās blakusparādības novērotas 67% pacientu. Visbiežākās 3. vai augstākas pakāpes nehematoloģiskās nevēlamās blakusparādības bija infekcijas (34%) un encefalopātija (24%). Visbiežākās 3. vai augstākas pakāpes hematoloģiskās nevēlamās blakusparādības bija neitropēnija (99%), leukopēnija (98%), limfopēnija (96%), trombocitopēnija (65%) un anēmija (56%).

Akūta limfoleikoze

Šajā apakšpunktā aprakstītie drošuma dati attiecas uz Tecartus iedarbību 1./2. fāzes pētījumā ZUMA-3, kurā kopā 100 pacienti ar recidivējošu/refraktāru B priekštečšūnu ALL saņēma vienu devu CAR pozitīvu dzīvotspējīgu T šūnu ($0,5 \times 10^6$, 1×10^6 vai 2×10^6 anti-CD19 CAR T šūnas/kg), pamatojoties uz ieteicamo devu, ko noteica atbilstoši ķermeņa masai.

Nozīmīgākās un biežākās nevēlamās blakusparādības bija CRS (91%), encefalopātija (57%) un infekcijas (41%).

Nopietnas nevēlamās blakusparādības radās 70% pacientu. Visbiežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija CRS (25%), infekcijas (22%) un encefalopātija (21%).

Par 3. vai augstākas pakāpes nevēlamajām blakusparādībām ziņots 76% pacientu. Visbiežākās 3. vai augstākas pakāpes nehematoloģiskās nevēlamās blakusparādības bija infekcijas (27%), CRS (25%) un encefalopātija (22%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Šajā apakšpunktā aprakstītās nevēlamās blakusparādības tika konstatētas kopā 182 pacientiem, kuri saņēma Tecartus divos daudzcentru pivotālajos klīniskajos pētījumos ZUMA-2 (n=82) un ZUMA-3 (n=100). Blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK) un sastopamības biežumam. Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

3. tabula. Ar Tecartus saistītās nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Neprecizētu patogēnu infekcijas Bakteriālas infekcijas

Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Biežums	Nevēlamas blakusparādības
		Sēnīšu infekcijas Vīrusu infekcijas
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
	Ļoti bieži	Leikopēnija ^a Neitropēnija ^a Limfopēnija ^a Trombocitopēnija ^a Anēmija ^a Febrila neitropēnija
	Bieži	Koagulopātija
Imūnās sistēmas traucējumi		
	Ļoti bieži	Citokīnu atbrīvošanās sindroms ^b Hipogammaglobulinēmija
	Bieži	Paaugstināta jutība Hemofagocītiska limfohistiocitose
Vielmaiņas un uztures traucējumi		
	Ļoti bieži	Hipofosfatēmija ^a Samazināta ēstgriba Hipomagnēmija Hiperglikēmija ^a
	Bieži	Hipoalbuminēmija ^a Dehidratācija
Psihiskie traucējumi		
	Ļoti bieži	Delīrijs Trauksme Bezmiags
Nervu sistēmas traucējumi		
	Ļoti bieži	Encefalopātija Trīce Galvassāpes Afāzija Reibonis Neiropātija
	Bieži	Krampju lēkmes Ataksija Intrakraniālā spiediena paaugstināšanās
Sirds funkcijas traucējumi		
	Ļoti bieži	Tahikardijas Bradikardijas
	Bieži	Neventrikulāras aritmijas
Asinsvadu sistēmas traucējumi		
	Ļoti bieži	Hipotensija Hipertensija Asiņošana
	Bieži	Tromboze
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		
	Ļoti bieži	Klepus Aizdusa Izsvīdums pleiras dobumā Hipoksija
	Bieži	Elpošanas mazspēja Plaušu tūska
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		
	Ļoti bieži	Slikta dūša Caureja Aizcietējums Sāpes vēderā Disfāģija

Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Biežums	Nevēlamas blakusparādības
		Vemšana Sāpes mutē
	Bieži	Sausums mutē Disfāģija
Ādas un zemādas audu bojājumi		
	Ļoti bieži	Izsitumi Ādas slimība
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
	Ļoti bieži	Skeleta un muskuļu sāpes Motorā disfunkcija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		
	Ļoti bieži	Nieru mazspēja
	Bieži	Urīna izdalīšanās samazināšanās
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		
	Ļoti bieži	Tūska Nogurums Pireksija Sāpes Drebuļi
Acu bojājumi		
	Bieži	Redzes traucējumi
Izmeklējumi		
	Ļoti bieži	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis ^a Paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs ^a Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis ^a Hipokalcēmija ^a Hiponatrēmija ^a Paaugstināts tiešais bilirubīns ^a Hipokaliēmija ^a
	Bieži	Paaugstināts bilirubīna līmenis ^a
3. tabulā ir iekļautas tikai citopēnijas, kuru iznākums bija i) jaunas klīniskās komplikācijas vai esošo pasliktināšanās, ii) kurām bija nepieciešama ārstēšana vai iii) pašreizējās ārstēšanas pielāgošana. ^a Biežums pamatojas uz 3. vai augstākas pakāpes laboratoriskajiem rādītājiem. ^b Skatīt apakšpunktu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts". ZUMA-2 datubāzes noslēgšana: 2021. gada 24. jūlijs; ZUMA-3 datubāzes noslēgšana: 2021. gada 23. jūlijs		

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts no pētījumiem ZUMA-2 un ZUMA-3 (n=182)

Citokīnu atbrīvošanās sindroms

CRS radās 91% pacientu. Divdesmit procentiem (20%) pacientu bija 3. vai augstākas pakāpes (smags vai dzīvībai bīstams) CRS. Laika mediāna līdz sākumam bija 3 dienas (diapazons: no 1 līdz 13 dienām), un ilguma mediāna bija 9 dienas (diapazons: no 1 līdz 63 dienām). Deviņdesmit septiņi procenti (97%) pacientu atveseļojās no CRS.

Visbiežākās ar CRS saistītās pazīmes vai simptomi pacientiem, kuriem bija CRS, bija drudzis (94%), hipotensija (64%), hipoksija (32%), drebuļi (31%), tahikardija (27%), sinusa tahikardija (23%), galvassāpes (22%), nogurums (16%) un slikta dūša (13%). Nopietnas nevēlamās blakusparādības, kas var būt saistītas ar CRS, bija hipotensija (22%), drudzis (15%), hipoksija (9%), tahikardija (3%), aizdusa (2%) un sinusa tahikardija (2%). Norādījumus par kontroli un ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

Neiroloģiski traucējumi un nevēlamas blakusparādības

Neiroloģiskas nevēlamas blakusparādības radās 69% pacientu. Trīsdesmit diviem procentiem (32%) pacientu bija 3. vai augstākas pakāpes (smagas vai dzīvībai bīstamas) nevēlamas blakusparādības.

Laika mediāna līdz sākumam bija 7 dienas (diapazons: no 1 līdz 262 dienām). Neuroloģiskie traucējumi izzuda 113 no 125 pacientiem (90,4%), to ilguma mediāna bija 12 dienas (diapazons: no 1 līdz 708 dienām). Trīs pacientiem nāves brīdī bija neuroloģiski traucējumi, tai skaitā vienam pacientam bija ziņots par nopietnu encefalopātiju, bet citam pacientam bija ziņots par nopietnu apjukuma stāvokli. Pārējie nenovērstie neuroloģiskie traucējumi bija 2. pakāpes. Deviņdesmit trīs procentiem visu ārstēto pacientu pirmais CRS vai neuroloģisks traucējums radās pirmajās 7 dienās pēc Tecartus infūzijas.

Visbiežākās neuroloģiskās nevēlamās blakusparādības bija trīce (32%), apjukuma stāvoklis (27%), encefalopātija (27%), afāzija (21%) un satraukums (11%). Ar Tecartus ārstētiem pacientiem ziņoja arī par nopietnām nevēlamām blakusparādībām, tai skaitā encefalopātiju (15%), afāziju (6%) un apjukuma stāvokli (5%). Par ICANS klīniskajos pētījumos tika ziņots kā par reti sastopamu (2%) nopietnu nevēlamu neuroloģisku blakusparādību. Klīniskajos pētījumos novērotie ICANS gadījumi ir iekļauti nevēlamās blakusparādības encefalopātijas gadījumos. Ar Tecartus ārstētiem pacientiem bija nopietni smadzeņu tūskas gadījumi, kuru iznākums var būt letāls. Norādījumus par kontroli un ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

Par ICANS tika ziņots neuroloģiskās toksicitātes kontekstā pēcreģistrācijas periodā.

Febrilā neitropēnija un infekcijas

Pēc Tecartus infūzijas 12% pacientu novēroja febrilo neitropēniju. Pētījumos ZUMA-2 un ZUMA-3 infekcijas radās 87 no 182 pacientiem, kas tika ārstēti ar Tecartus. 3. vai augstākas pakāpes (smagas, dzīvībai bīstamas vai letālas) infekcijas novēroja 30% pacientu, tai skaitā neprecizētu patogēnu, bakteriālas, sēnīšu un vīrusu infekcijas novēroja attiecīgi 23%, 8%, 2% un 4% pacientu. Norādījumus par kontroli un ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

Ilgstoša citopēnija

Pēc iepriekšējas limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas un ārstēšanas ar Tecartus citopēniju novēro ļoti bieži.

Ilgstošas (aizvien bija 30. dienā vai vēlāk vai sākās 30. dienā vai vēlāk) 3. vai augstākas pakāpes citopēnijas radās 48% pacientu, un tās bija neitropēnija (34%), trombocitopēnija (27%) un anēmija (15%). Norādījumus par ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

Hipogammaglobulinēmija

Hipogammaglobulinēmija radās 12% pacientu. 3. vai augstākas pakāpes hipogammaglobulinēmija radās 1% pacientu. Norādījumus par ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

Imūngenitāte

Tecartus imūngenitāte ir novērtēta, izmantojot enzīmu imūnsorbcijas testu (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA), lai noteiktu saistošās antivielas pret FMC63, anti-CD19 CAR izcelsmes antivielu. Līdz šim MCL pacientiem nav novērota anti-CD19 CAR T šūnu antivielu imūngenitāte. Pamatojoties uz sākotnēju skrīninga testu, 17 pacientiem pētījumā ZUMA-2 visos testēšanas laika brīžos antivielu testa rezultāts bija pozitīvs; taču apstiprinājuma ortogonālā šūnu testā pierādīja, ka visiem 17 pacientiem pētījumā ZUMA-2 visos testēšanas laika brīžos antivielu testa rezultāts bija negatīvs. Pamatojoties uz sākotnēju skrīninga testu, 16 pacientiem pētījumā ZUMA-3 antivielu testa rezultāts bija pozitīvs visos testēšanas laika brīžos. Attiecībā uz pacientiem ar novērtējamiem paraugiem apstiprinājuma testā diviem pacientiem pēc ārstēšanas tika apstiprināta pozitīva antivielu atrade. Vienam no diviem pacientiem 6. mēnesī bija apstiprināta pozitīva antivielu atrade. Otram pacientam apstiprināta pozitīva antivielu atrade bija atkārtotas ārstēšanas 28. dienā un 3. mēnesī. Nav pierādījumu, ka šiem pacientiem būtu mainījusies sākotnējās izplatīšanās kinētika, CAR T šūnu funkcija un Tecartus noturība vai Tecartus drošums un efektivitāte.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Datu par Tecartus pārdozēšanas pazīmēm nav.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XL06.

Darbības mehānisms

Tecartus, uz CD19 vērsts ģenētiski modificēts autologs T šūnu imūnterapijas līdzeklis, saistās ar CD19 ekspresējošām vēža šūnām un parastām B šūnām. Pēc anti-CD19 CAR T šūnu saistīšanās ar CD19 ekspresējošām mērķa šūnām CD28 līdzstimulējošais domēns un CD3 zeta signalizējošais domēns aktivē lejupejošo signālu kaskādes, kas izraisa T šūnu aktivāciju, proliferāciju, efektoru funkciju iegūšanu un iekaisumu izraisošu citokīnu un hemokīnu sekrēciju. Šo notikumu secība izraisa CD19 ekspresējošo šūnu iznīcināšanu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Gan pētījumā ZUMA-2, gan ZUMA-3 pēc Tecartus infūzijas farmakodinamiskās atbildes reakcijas tika vērtētas 4 nedēļu intervālā, nosakot citokīnu, hemokīnu un citu molekulu daudzuma pārejošu palielināšanos asinīs. Tika analizēts tādu citokīnu un hemokīnu kā IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , gamma interferona (IFN- γ) un IL-2 alfa receptoru līmenis. Maksimālo paaugstināšanos parasti novēroja pirmo 8 dienu laikā pēc infūzijas, bet 28 dienu laikā līmenis parasti atgriezās sākotnējā stāvoklī.

Ņemot vērā Tecartus mērķa iedarbību, kas nav vērsta pret audzēju, pēc ārstēšanas var būt noteikts B šūnu aplāzijas periods.

Translācijas procesa analīze, kas tika veikta, lai noteiktu saistību starp citokīnu līmeni un CRS vai neiroloģisku notikumu incidenci, parādīja, ka augstāks serumā analizējamo vielu līmenis (pīķis un AUC pēc 1 mēneša), ieskaitot IL-6, IL-10 un TNF- α , bija saistīts ar 3. vai augstākas pakāpes neiroloģiskām nevēlamām blakusparādībām un 3. vai augstākas pakāpes CRS.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Recidivējoša vai refraktāra MCL: pētījums ZUMA-2

Tecartus efektivitāti un drošumu pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru MCL, kuri iepriekš bija saņēmuši antraciklīnu vai bendamustīnu saturošu ķīmijterapiju, anti CD20 antivielu un Brutona tirozīna kināzes inhibitoru (BTKi) (ibrutinību vai akalabrutinību), novērtēja 2. fāzes vienas grupas atklātā daudzcentru pētījumā. Piemērotiem pacientiem pēc iepriekšējās ārstēšanas shēmas arī bija progresējusi slimība vai slimība bija refraktāra pret pēdējo terapiju. Pacienti ar aktīvām vai nopietnām infekcijām, iepriekšēju alogēno asinsrades cilmes šūnu transplantāciju (*haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT), nosakāmām ļaundabīgām šūnām cerebrospinālajā šķidrumā vai metastāzēm smadzenēs, kā arī CNS limfomu vai CNS traucējumiem anamnēzē nebija piemēroti. Pavisam pētījumā ZUMA-2 iesaistīja 74 pacientus (t. i., viņiem tika veikta leikoferēze), un 68 no šiem pacientiem ārstēja ar Tecartus. Ražošanas kļūmes dēļ trīs pacienti nesaņēma Tecartus. Divus citus pacientus neārstēja, jo viņiem pēc leikoferēzes slimība progresēja (nāve). Vienu pacientu pēc limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas neārstēja ar Tecartus, jo viņam bija aktīva priekškambaru mirgošana. Pilna analīzes kopa (*full analysis set*, FAS) tika definēts, kā visi pacienti, kuriem veica leikoferēzi. Pacientu sākotnējā stāvokļa rādītāji ir sniegti 4. tabulā.

4. tabula. Sākotnējā stāvokļa rādītāju kopsavilkums pētījumā ZUMA-2

Kategorija	Visi leikoferēzes gadījumi (FAS) (N = 74)
<i>Vecums (gadi)</i>	
Mediāna (min., maks.)	65 (38; 79)
≥65	58%
Vīriešu dzimums	84%
Iepriekšējo ārstēšanas kursu skaita mediāna (min., maks.)	3 (1; 5)
<i>Recidivējošas/refraktāras slimības apakšgrupa</i>	
Recidivējoša slimība pēc auto-SCT	42%
Refraktāra slimība pret pēdējo MCL terapiju	39%
Recidīvs pēc pēdējās MCL terapijas	19%
Pacienti ar slimību IV stadijā	86%
Pacienti ar kaulu smadzeņu bojājumu	51%
<i>Morfoloģiskais raksturojums</i>	
Klasiska MCL	54%
Blastu MCL	26%
Cita	1%
Nav zināms	19%
<i>Saņemta pārejas terapija</i>	
Jā	38%
Nē	62%
<i>Ki-67 IHC analīze centrālajā laboratorijā</i>	
N	49
Mediāna	65%
Auto-SCT, autologo cilmes šūnu transplantācija; IHC, imūnhistoķīmija; maks., maksimālais; MCL, mantijas šūnu limfoma; min., minimālais	

Tecartus pacientiem ievadīja vienas intravenozas infūzijas veidā mērķa devā 2×10^6 anti-CD19 CAR T šūnas/kg (maksimālā pieļaujamā deva: 2×10^8 šūnas) pēc limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas shēmas — ciklofosfamīds 500 mg/m^2 intravenozi un fludarabīns 30 mg/m^2 intravenozi, abas šīs zāles ievadīja 5., 4. un 3. dienā pirms terapijas. Pārejas ārstēšana starp leikoferēzi un limfocītu skaitu samazinošu ķīmijterapiju bija atļauta slimības sloga kontrolēšanai.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar Tecartus, laika mediāna no leikoferēzes līdz zāļu iedarbības laikam bija 13 dienas (diapazons: no 9 līdz 20 dienām), un laika mediāna no leikoferēzes līdz Tecartus infūzijai bija 27 dienas (diapazons: no 19 līdz 74 dienām, izņemot vienu galējo vērtību 134 dienas). Devas mediāna bija $2,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T šūnas/kg. Visiem pacientiem Tecartus infūzijas veidā ievadīja 0. dienā, un viņus hospitalizēja vismaz līdz 7. dienai.

Primārais mērķa kritērijs bija objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (*objective response rate*, ORR), ko atbilstoši Lugano 2014 kritērijiem noteikusi neatkarīga izvērtēšanas komiteja. Sekundārie mērķa kritēriji ietvēra atbildes reakcijas ilgumu (*duration of response*, DOR), kopējo dzīvildzi (*overall survival*, OS), dzīvildzi bez slimības progresēšanas (*progression free survival*, PFS) un nevēlamo blakusparādību smagumu.

Primārās analīzes kopa tika definēta iepriekš un sastāvēja no pirmajiem 60 pacientiem, kuri tika ārstēti ar Tecartus un izvērtēti attiecībā uz atbildes reakciju 6 mēnešus pēc slimības novērtējuma 4. nedēļā pēc Tecartus infūzijas ievadīšanas. Šajā 60 pacientu analīzes kopā ORR bija 93% ar CR rādītāju 67%. ORR bija nozīmīgi augstāks par iepriekš noteikto vēsturisko kontroles rādītāju 25% ar vienpusējo statistiskās ticamības līmeni $0,025$ ($p < 0,0001$).

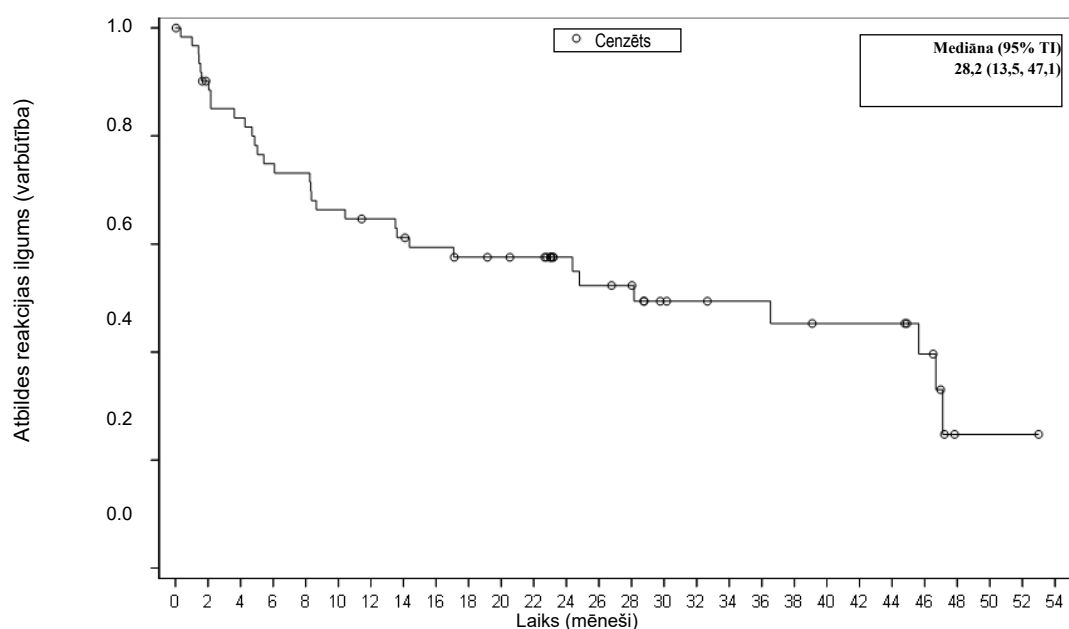
Atjauninātā efektivitātes analīze pēc 24 mēnešus ilgas novērošanas tika veikta, izmantojot modificēto ārstēt paredzēto pacientu (mITT) analīzes kopu, kurā tika iekļauti 68 ar Tecartus ārstēti pacienti. Analīzē pēc 24 mēnešus ilgas novērošanas ORR un CR rādītāji 68 pacientu mITT analīzes kopā bija attiecīgi 91% un 68%.

Primārās analīzes un pēc 24 mēnešus ilgas novērošanas veiktās analīzes rezultāti FAS ir norādīti 5. tabulā.

5. tabula. ZUMA-2 efektivitātes rezultātu kopsavilkums

Kategorija	Visi leikoferēzes gadījumi ^a (FAS) (N = 74)	
	Primārā analīze	Pēc 24 mēnešus ilgas novērošanas
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (ORR), n (%) [95% TI]	62 (84%) [73,4; 91,3]	62 (84%) [73,4; 91,3]
CR n (%) [95% TI]	44 (59%) [47,4; 70,7]	46 (62%) [50,1; 73,2]
PR n (%) [95% TI]	18 (24%) [15,1; 35,7]	16 (22%) [12,9; 32,7]
Atbildes reakcijas ilgums (DOR)^b		
Mediāna mēnešos [95% TI]	NR [10,4; NE]	28,2 (13,5; 47,1)
Diapazons ^c mēnešos	0,0+; 35,0+	0,0+, 53,0+
Atbildes reakcijas turpinās, CR+PR, CR, n (%) ^d	32 (43%); 30 (41%)	25 (34%), 25 (34%)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Mediāna, mēneši (95% TI)	16,2 [9,9; NE]	24,0 (10,1; 48,2)
Kopējā dzīvildze		
Mediāna, mēneši (95% TI)	NR [24,6; NE]	47,4 (24,6; NE)
6 mēnešu OS (%) [95% TI]	83,6 [72,9; 90,3]	83,6 [72,9; 90,3]
12 mēnešu OS (%) [95% TI]	76,6 [65,1; 84,8]	76,7 [65,3; 84,8]
24 mēnešu OS (%) [95% TI]	66,5 [52,8; 77,1]	63,0 [50,9; 70,3]
30 mēnešu OS (%) [95% CI]	Nav piemērojams	56,2 (44,1; 66,7)
36 mēnešu OS (%) [95% CI]	Nav piemērojams	53,9 (41,5; 64,8)
54 mēnešu OS (%) [95% CI]	Nav piemērojams	38,7 (24,8; 52,4)
Novērošanas ilguma mediāna mēnešos (min., maks.)	16,8 [7,2; 37,6]	36,6 (27,3; 57,0)
TI, ticamības intervāls; CR, pilnīga remisija (<i>complete remission</i>); FAS, pilna analīzes kopa (<i>full analysis set</i>); NE, nav aprēķināms (<i>not estimable</i>); NR, nav sasniegts (<i>not reached</i>); OS, kopējā dzīvildze (<i>overall survival</i>); PR, daļēja remisija (<i>partial remission</i>).		
a	No 74 pētījumā iesaistītiem pacientiem (t. i., viņiem tika veikta leikoferēze), 69 pacienti saņēma limfocītu skaitu samazinošu ķīmijterapiju, un 68 pacienti saņēma Tecartus.	
b	No visiem pacientiem ar atbildes reakciju. DOR mēra no pirmās objektīvās atbildes reakcijas dienas līdz progresēšanas vai nāves dienai.	
c	Zīme + apzīmē cenzētu vērtību.	
d	Datubāzes slēgšanas brīdī. Procentuālais īpatsvars aprēķināts, par saucēju izmantojot pacientu kopējo skaitu analīzes kopā.	

1. attēls. Kaplana-Meijera DOR likne FAS



Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Tecartus visās pediātriskās populācijas apakšgrupās MCL ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Recidivējoša vai refraktāra B šūnu prekursoru ALL: pētījums ZUMA-3

Tecartus efektivitāti un drošumu pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru B prekursoru ALL novērtēja 2. fāzes atklātā daudzcentru pētījumā. Recidivējošs vai refraktārs stāvoklis tika definēts kā viens no tālāk minētajiem: primāri refraktārs, pirmais recidīvs pēc ≤ 12 mēnešus ilgas remisijas, recidivējošs vai refraktārs pēc otrās vai turpmākas izvēles ārstēšanas, recidivējošs vai refraktārs pēc alogēnu cilmes šūnu transplantācijas (allo-SCT) (pieņemot, ka transplantācija notika ≥ 100 dienas pirms iesaistīšanās pētījumā un ≤ 4 nedēļas pirms iesaistīšanās pētījumā netika lietotas imūnsupresīvas zāles). Pētījumā netika iesaistīti pacienti ar aktīvām vai nopietnām infekcijām, aktīvu transplantāta reakciju pret saimnieku un jebkādu CNS slimību anamnēzē. Pacienti ar CNS-2 slimību bez klīniski pierādītām neiroloģiskām izmaiņām bija piemēroti dalībai pētījumā. Pavisam pētījuma ZUMA-3 2. fāzē iesaistīja 71 pacientu (t. i., viņiem tika veikta leikoferēze), un 55 pacientus ārstēja ar Tecartus. Ražošanas kļūmes dēļ seši pacienti nesaņēma Tecartus. Astoņus citus pacientus neārstēja galvenokārt tāpēc, ka viņiem pēc leikoferēzes radās nevēlamas blakusparādības. Divus pacientus, kuriem tika veikta leikoferēze un limfocītu skaitu samazinoša ķīmijterapija, neārstēja ar Tecartus; vienam pacientam bija bakteriēmija un neitropēnisks drudzis un otrs pacients pēc limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas neatbilda piemērotības kritērijiem. FAS ietvēra visus pacientus, kuriem tika veikta leikoferēze, un modificētā ārstēšanai paredzētā (mITT) analīzes kopa ietvēra visus pacientus, kuriem tika veikta leikoferēze un kuri 2. fāzē tika ārstēti ar Tecartus. Pacientu sākotnējā stāvokļa rādītāji ir norādīti 6. tabulā.

6. tabula. Sākotnējā stāvokļa rādītāju kopsavilkums pētījuma ZUMA-3 2. fāzē

Kategorija	Visi leikoferēzes gadījumi (FAS) (N = 71)	Visi ārstētie (mITT) (N = 55)
<i>Vecums (gadi)</i>		
Mediāna (min., maks.)	44 (no 19 līdz 84)	40 (no 19 līdz 84)
Vīriešu dzimums	58%	60%
Etniskā piederība baltajai rasei	72%	67%
Primāra refraktāra slimība	30%	33%

Kategorija	Visi leikoferēzes gadījumi (FAS) (N = 71)	Visi ārstētie (mITT) (N = 55)
Recidivējoša/refraktāra slimība pēc ≥ 2 izvēles ārstēšanām	76%	78%
Recidīvs pirmās remisijas laikā ≤ 12 mēnešos	28%	29%
<i>Iepriekšējās izvēles ārstēšanu skaits</i>		
Mediāna (min., maks.)	2 (1 to 8)	2 (1 to 8)
≥ 3	48%	47%
<i>Iepriekšēja ārstēšana</i>		
Allo-SCT	39%	42%
Blinatumomabs	46%	45%
Inotuzumabs	23%	22%
Filadelfijas hromosoma (Ph ⁺)	27%	27%
Allo-SCT, alogēnu cilmes šūnu transplantāts; maks., maksimālais; min., minimālais		

Pēc limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas shēmas Tecartus pacientiem ievadīja vienas intravenozas infūzijas veidā mērķa devā 1×10^6 anti-CD19 CAR T šūnas/kg (maksimālā pieļaujamā deva: 1×10^8 šūnas). Limfocītu skaitu samazinošā shēma sastāvēja no 900 mg/m² ciklofosfamīda intravenozi 60 min laikā 2. dienā pirms Tecartus infūzijas un 25 mg/m² fludarabīna intravenozi 30 min laikā 4., 3. un 2. dienā pirms Tecartus infūzijas. No 55 pacientiem, kuri saņēma Tecartus, 51 pacients saņēma pārejas ārstēšanu starp leikoferēzi un limfocītu skaitu samazinošu ķīmijterapiju slimības sloga kontrolēšanai.

Laika mediāna no leikoferēzes līdz zāļu piegādei bija 16 dienas (diapazons: no 11 līdz 42 dienām), un laika mediāna no leikoferēzes līdz Tecartus infūzijai bija 29 dienas (diapazons: no 20 līdz 60 dienām). Devas mediāna bija $1,0 \times 10^6$ anti-CD19 CAR T šūnas/kg. Visiem pacientiem Tecartus infūzijas veidā ievadīja 0. dienā, un viņus hospitalizēja vismaz līdz 7. dienai.

Primārais mērķa kritērijs bija kopējais pilnīgās remisijas rādītājs (*overall complete remission rate*, OCR) (pilnīga remisija [*complete remission*, CR] + pilnīga remisija ar nepilnīgu hematoloģisko atveseļošanos [CRi]), ko ar Tecartus ārstētiem pacientiem noteica neatkarīga izvērtēšanas komiteja. 55 ar Tecartus ārstētiem pacientiem (mITT) OCR rādītājs bija 70,9% ar CR rādītāju 56,4% (7. tabula), kas bija nozīmīgi augstāks par iepriekš noteikto kontroles rādītāju 40%. No 39 pacientiem, kuri sasniegta CR vai CRi, laika mediāna līdz atbildes reakcijai bija 1,1 mēnesis (diapazons: no 0,85 līdz 2,99 mēnešiem).

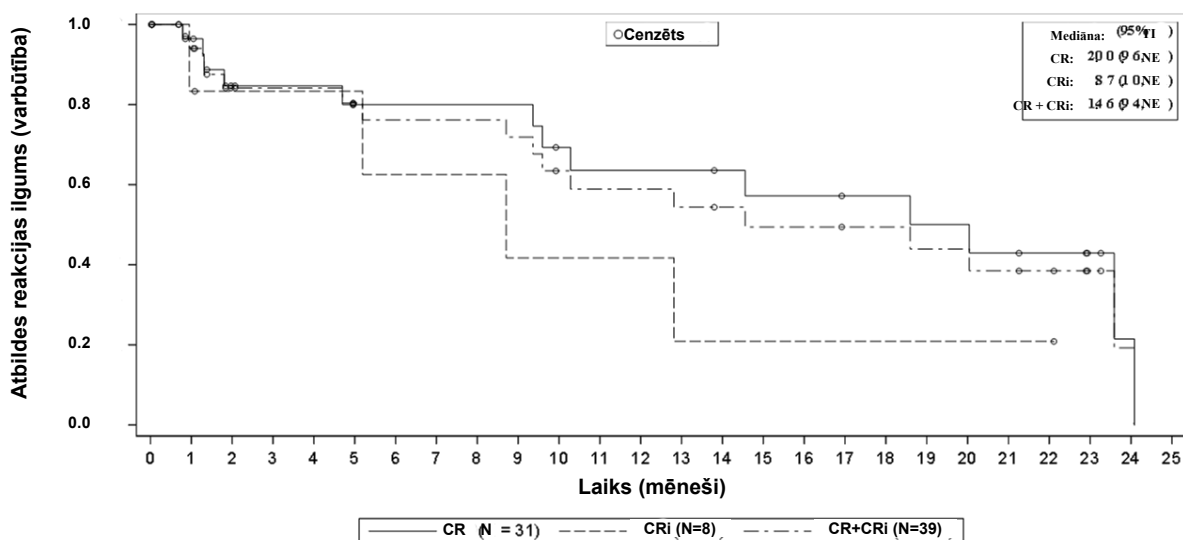
Visi ārstētie pacienti tika potenciāli novēroti ≥ 18 mēnešus ar novērošanas laika mediānu 20,5 mēneši (95% TI: 0,3; 32,6 mēneši) un OS novērošanas laika mediānu 24,0 mēneši (95% TI: 23,3; 24,6).

7. tabula. ZUMA-3 2. fāzes efektivitātes rezultātu kopsavilkums

	FAS N = 71	mITT ^a N = 55
OCR rādītājs (CR + CRi) n (%) [95% TI]	39 (54,9) [43; 67]	39 (70,9) [57,0; 82,0]
CR rādītājs, n (%) [95% TI]	31 (43,7) [32; 56]	31 (56,4) [42,0; 70,0]
Minimāla reziduāla slimība (<i>minimal residual disease</i> , MRD) negatīvs rādītājs OCR (CR vai CRi) pacientiem, n (%)	n = 39 38 (97%)	n = 39 38 (97%)
Remisijas ilgums, mediāna mēnešos [95% TI] ^b Mediānas diapazons mēnešos	14,6 [9,4; NE] ^c (0,03+; 24,08+)	14,6 [9,4; NE] ^c (0,03+; 24,08+)
TI, ticamības intervāls; CR, pilnīga remisija (<i>complete remission</i>); NE, nav aprēķināms (<i>not estimable</i>).		
a. No 71 pētījumā iesaistīta pacienta (t. i., viņiem tika veikta leikoferēze), 57 pacienti saņēma limfocītu skaitu samazinošu		

	FAS N = 71	mITT ^a N = 55
ķīmijterapiju, un 55 pacienti saņēma Tecartus.		
b. Pacienti tika cenzēti pēc pēdējā novērtējamā slimības novērtējuma pirms jaunas pretvēža ārstēšanas uzsākšanas (izņemot ārstēšanas atsākšanu ar tirozīna kināzes inhibitoru) vai allo-SCT, lai izslēgtu jebkādu ietekmi, kas jaunajai ārstēšanai varētu būt uz DOR un mainītu KTE-X19 ietekmi. Turpmāko allo-SCT <u>vai jaunu uzsāktu pretvēža ārstēšanu</u> necenzējoši analīzes rezultāti <u>atbilda analīzēm, kurās cenzēja šos gadījumus</u> .		
c. Remisijas ilgums tika noteikts tikai pacientiem, kuri sasniegta OCR, tāpēc analīzes rezultāti FAS un mITT gadījumā bija vienādi.		

2. attēls. Kaplana-Meijera DOR līkne mITT analīzes kopā^a



a. DOR tika noteikts tikai pacientiem, kuri sasniegta OCR, tāpēc analīzes rezultāti FAS un mITT gadījumā bija vienādi.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Tecartus vienā vai vairākās B šūnu ALL pediatriiskās populācijas apakšgrupās un atbrīvoja no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Tecartus ALL ārstēšanai pediatriiskajā populācijā ar ķermeņa masu mazāku par 6 kg. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

Reģistrācija ar nosacījumiem

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”.

Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm gan MCL, gan ALL pacientu populācijā. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Šūnu kinētika

Mantijas šūnu limfoma

Pēc 2×10^6 anti-CD19 CAR T šūnas/kg devas Tecartus infūzijas pētījumā ZUMA-2 anti-CD19 CAR T šūnu izplatīšanās sākotnēji bija strauja, bet pēc tam 3 mēnešu laikā to līmenis pazeminājās gandrīz līdz sākotnējā stāvokļa līmenim. Maksimālo anti-CD19 CAR T šūnu līmeni novēroja pirmajās 7–15 dienās pēc infūzijas.

Pacientiem ar MCL anti-CD19 CAR T šūnu skaits asinīs bija saistīts ar objektīvo atbildes reakciju (CR vai PR) (8. tabula).

8. tabula. Breksukabtagēna autoleicela farmakokinētikas kopsavilkums ZUMA-2 pētījumā

Anti-CD19 CAR T šūnu skaits	Pacienti ar atbildes reakciju (CR vai PR) (N = 63)	Pacienti bez atbildes reakcijas (N = 5)	P vērtība
Maksimālā koncentrācija (šūnas/μl) Mediāna [min.; maks.], n	97,52 [0,24; 2589,47], 62	0,39 [0,16; 22,02], 5	0,0020
AUC₀₋₂₈ (šūnas/μl dienā) Mediāna [min.; maks.], n	1386,28 [no 3,83 līdz 2,77 × 10 ⁴], 62	5,51 [1,81; 293,86], 5	0,0013

P vērtība parēķināta pēc Vilkoksona (*Wilcoxon*) testa.

Anti-CD19 CAR T šūnu maksimālo vērtību mediāna bija 74,08 šūnas/μl ≥65 gadus veciem MCL pacientiem (n = 39) un 112,45 šūnas/μl <65 gadus veciem MCL pacientiem (n = 28). Anti-CD19 CAR T šūnu AUC vērtību mediāna bija 876,48 šūnas/μl dienā ≥65 gadus veciem MCL pacientiem un 1640,21 šūna/μl dienā <65 gadus veciem MCL pacientiem.

Akūta limfoleikoze

Pēc 1×10^6 anti-CD19 CAR T šūnas/kg devas Tecartus infūzijas pētījumā ZUMA-3 (2. fāze) anti-CD19 CAR T šūnu izplatīšanās sākotnēji bija strauja, bet pēc tam 3 mēnešu laikā to līmenis pazeminājās gandrīz līdz sākotnējā stāvokļa līmenim. Laika mediāna līdz maksimālajam anti-CD19 CAR T šūnu līmenim iekļāvās pirmajās 15 dienās pēc Tecartus infūzijas.

Kopsavilkums par Tecartus farmakokinētiku laika gaitā, pamatojoties uz kopējās atbildes reakcijas novērtējumu, ir norādīts 9. tabulā.

9. tabula. Breksukabtagēna autoleicela farmakokinētikas kopsavilkums pētījuma ZUMA-3 2. fāzē

Anti-CD19 CAR T šūnu skaits	Pacienti ar kopējo pilnīgu remisiju (CR/CRi) (N = 39)	Pacienti ar nepilnīgu remisiju ^a (N = 16)	P vērtība
Maksimālā koncentrācija (šūnas/μl) Mediāna [min.; maks.], n	38,35 [1,31; 1 533,4], 36 ^b	0,49 [0,00; 183,50], 14 ^b	0,0001 ^c
AUC₀₋₂₈ (šūnas/μl dienā) Mediāna [min.; maks.], n	424,03 [no 14,12 līdz 19 390,42], 36 ^b	4,12 [0,00; 642,25], 14 ^b	0,0001 ^c

a. Trīs no 39 pacientiem, kuri sasniedza CR vai CRi, un 2 no 16 pacientiem, kam nebija CR/CRi, nevienā pēcinfūzijas vizītē nebija datu par anti-CD19 CAR T šūnām.

b. Nepilnīga remisija ietver visus pacientus, kuriem nebija CR/CRi un kuru atbildes reakcija tika klasificēta kā nepilnīgas remisijas atbildes reakcija ar daļēju hematoloģisko atveseļošanos, hipoplastiskas vai aplastiskas kaulu smadzenes bez blastiem (N = 4), daļēja atbildes reakcija (N = 0), nav atbildes reakcijas (N = 9) vai nav novērtējams (N = 3).

c. P vērtība aprēķināta pēc Vilkoksona (*Wilcoxon*) testa.

Anti-CD19 CAR T šūnu maksimālo vērtību mediāna bija 34,8 šūnas/μl ≥ 65 gadus veciem ALL pacientiem (n = 8) un 17,4 šūnas/μl < 65 gadus veciem ALL pacientiem (n = 47). Anti-CD19 CAR T šūnu AUC vērtību mediāna bija 425,0 šūnas/μl dienā ≥ 65 gadus veciem ALL pacientiem un 137,7 šūnas/μl dienā < 65 gadus veciem ALL pacientiem.

MCL un ALL pacientu dzimums būtiski neietekmēja Tecartus AUC₀₋₂₈ diena un C_{max}.

Tecartus pētījumi pacientiem ar aknu un nieru darbības traucējumiem netika veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Tecartus ietver ar inženierijas metodēm apstrādātas cilvēka T šūnas, tāpēc nav raksturojošu *in vitro* testu, *ex vivo* modeļu vai *in vivo* modeļu, kas var precīzi atainot cilvēka izcelsmes produkta toksikoloģisko raksturojumu. Tāpēc tradicionālie toksikoloģijas pētījumi, ko izmanto zāļu izstrādei, netika veikti.

Kancerogenitātes vai genotoksicitātes pētījumi nav veikti.

Pētījumi, lai novērtētu šīs terapijas ietekmi uz fertilitāti, reproduktivitāti un attīstību, nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Cryosstor CS10 (satur DMSO)

Nātrija hlorīds

Cilvēka albumīns

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Tecartus ir stabils 1 gadu, ja to uzglabā sasaldētu šķidrā slāpekļa tvaika fāzē ($\leq -150^{\circ}\text{C}$).

Pēc atkausēšanas Tecartus ir stabils līdz 3 stundām istabas temperatūrā (no 20°C līdz 25°C). Tomēr Tecartus infūzija jāuzsāk 30 minūšu laikā pēc atkausēšanas, un kopējais infūzijas laiks nedrīkst pārsniegt 30 minūtes.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Tecartus jāuzglabā šķidrā slāpekļa tvaika fāzē ($\leq -150^{\circ}\text{C}$), un tam jāpaliek sasaldētam, līdz pacients ir gatavs ārstēšanai, lai nodrošinātu, ka pacientam tiek ievadītas dzīvotspējīgas dzīvas autologas šūnas. Atkausētās zāles nedrīkst no jauna sasaldēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atkausēšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs un īpašs aprīkojums lietošanai, ievadīšanai vai implantēšanai

Etilēnvinilacetāta kriogēnās uzglabāšanas maiss ar noslēgtu pievienošanas caurulīti un diviem piekļuves portiem, maiss satur apmēram 68 ml šūnu dispersijas.

Viens kriogēnās uzglabāšanas maiss ir atsevišķi iepakots transportēšanas metāla kasetē.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Apstarošana var izraisīt zāļu inaktivāciju.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Iestādē Tecartus jātransportē noslēgtās, neplīstošās, pret noplūdi drošās tvertnēs.

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Veselības aprūpes speciālistam, rīkojoties ar Tecartus, jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi (jālieto cimdi un aizsargbrilles), lai izvairītos no iespējamās infekcijas slimību pārnesanas.

Sagatavošana pirms ievadīšanas

- Pārbaudiet, vai pacienta identitāte (ID) atbilst pacienta identifikatoriem uz Tecartus metāla kasetes.
- Tecartus infūzijas maisu nedrīkst izņemt no metāla kasetes, ja informācija uz marķējuma konkrētam pacientam neatbilst paredzētajam pacientam.
- Kad pacienta identitāte ir apstiprināta, izņemiet infūzijas maisu no metāla kasetes.
- Pārbaudiet, vai pacienta informācija uz metāla kasetes marķējuma atbilst informācijai uz maisa marķējuma.
- Pirms atkausēšanas pārbaudiet, vai infūzijas maiss nav bojāts. Ja maiss ir bojāts, rīkojieties saskaņā ar vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes materiālu atkritumiem (un nekavējoties sazinieties ar uzņēmumu Kite).

Atkausēšana

- Ievietojiet infūzijas maisu otrā maisā.
- Atkausējiet Tecartus aptuveni 37°C temperatūrā, izmantojot ūdens vannu vai sauso atkausēšanas metodi, līdz infūzijas maisā vairs nav redzams ledus. Uzmanīgi samaisiet maisa saturu, lai izkliedētu šūnu materiāla kunkuļus. Ja ir redzami šūnu kunkuļi, turpiniet uzmanīgi maisīt maisa saturu. Nelielus šūnu materiāla kunkuļus var izkliedēt, uzmanīgi grozot maisu rokās. Pirms infūzijas Tecartus nedrīkst mazgāt, centrifugēt un/vai atkārtoti suspendēt jaunā vidē. Atkausēšana ilgst aptuveni 3–5 minūtes.
- Pēc atkausēšanas Tecartus ir stabils istabas temperatūrā (20°C–25°C) līdz 3 stundām. Tomēr Tecartus infūzija jāuzsāk 30 minūšu laikā pēc atkausēšanas.

Ievadīšana

- Tikai vienreizējai autologai lietošanai.
- Pirms infūzijas un kontroles laikā jābūt pieejamam tocilizumabam un neatliekamās palīdzības aprīkojumam. Izņēmuma gadījumā, ja tocilizumabs nav pieejams zāļu piegādes pārtraukuma dēļ, kas norādīts Eiropas Zāļu aģentūras zāļu piegādes pārtraukumu katalogā, pirms infūzijas ir jābūt pieejamiem piemērotiem alternatīviem tocilizumaba aizstājļidzekļiem CRS ārstēšanai.
- Leikocītu skaitu samazinošu filtru nedrīkst izmantot.
- Ievadīšanai ieteicams izmantot centrālo venozo katetru.
- Vēlreiz pārbaudiet pacienta ID atbilstību pacienta identifikatoriem uz Tecartus maisa.
- Pirms infūzijas uzpildiet sistēmu ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām (0,154 mmol nātrija/ml).
- Visu Tecartus maisa saturu ievadiet 30 minūšu ilgas infūzijas laikā vai nu ar gravitātes, vai peristaltiskā sūkņa palīdzību.
- Infūzijas laikā uzmanīgi sakratiet maisu, lai novērstu šūnu kunkuļu veidošanos.
- Kad viss maisa saturs ir ievadīts, izskalojiet sistēmu ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām (0,154 mmol nātrija/ml) ar tādu pašu infūzijas ātrumu, lai nodrošinātu, ka ievadīts viss zāļu daudzums.

Piesardzības pasākumi, kas jāievēro, likvidējot zāles

Neizlietotās zāles un visi materiāli, kas ir bijuši saskarē ar Tecartus (cietie un šķidrie atkritumi), jāapstrādā un jāznīcina kā potenciāli infekciozi atkritumi, ievērojot vietējos noteikumus par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes materiālu atkritumiem.

Nejauša saskare

Ja ir bijusi nejauša saskare ar Tecartus, jāievēro vietējās vadlīnijas par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes materiāliem.

Darba virsmas un materiāli, kas varētu būt bijuši saskarē ar Tecartus, jādezinficē ar atbilstošu dezinfekcijas līdzekli.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1492/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 14. decembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 18. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Galvenie elementi:

Tocilizumaba pieejamība un centru kvalifikācija

Reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ) nodrošinās, ka slimnīcas un ar tām saistītie centri, kas izplata Tecartus, ir kvalificēti saskaņā ar apstiprināto kontrolētās izplatīšanas programmu:

- nodrošinot tūlītēju piekļuvi vienai tocilizumaba devai centrā vienam pacientam pirms Tecartus infūzijas. Ārstēšanas centram jābūt piekļuvei papildu tocilizumaba devai 8 stundu laikā pēc katras iepriekšējās devas lietošanas. Izņēmuma gadījumā, ja tocilizumabs nav pieejams zāļu piegādes pārtraukuma dēļ, kas norādīts Eiropas Zāļu aģentūras zāļu piegādes pārtraukumu katalogā, RAĪ jānodrošina pieeju piemērotiem tocilizumaba aizstājļidzekļiem CRS ārstēšanai uz vietas;
- nodrošinot, ka pacienta ārstēšanā iesaistītie veselības aprūpes speciālisti (VAS) ir pabeiguši izglītojošo programmu.

Izglītojošā programma. Pirms Tecartus nonākšanas tirdzniecībā katrā dalībvalstī RAĪ jāvienojas ar nacionālajām atbildīgajām iestādēm par izglītojošo materiālu saturu un formātu.

Veselības aprūpes speciālistu izglītojošā programma

RAĪ jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā Tecartus ir tirdzniecībā, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri plāno izrakstīt, izplatīt un lietot Tecartus, ir izsniegtas vadlīnijas, lai:

- sniegtu informāciju par ilgtermiņa drošuma un efektivitātes novērošanas pētījumu un par ieguldījuma nozīmīgumu šādā pētījumā;
- atvieglotu CRS un nopietnu neiroloģisku nevēlamo blakusparādību atpazīšanu;
- atvieglotu CRS un nopietnu neiroloģisku nevēlamo blakusparādību ārstēšanu;
- nodrošinātu adekvātu CRS un nopietnu neiroloģisku nevēlamo blakusparādību uzraudzību;
- atvieglotu pacientu nodrošināšanu ar visu attiecīgo informāciju;
- nodrošinātu adekvātu un atbilstošu nevēlamo blakusparādību ziņošanu;
- nodrošinātu sīkākus norādījumus par atkausēšanas procedūru;
- nodrošinātu, ka pirms pacienta ārstēšanas uzsākšanas ārstniecības centrā ir pieejama vismaz 1 tocilizumaba deva katram pacientam. Kvalificētajai ārstniecības iestādei jābūt pieejamām papildu tocilizumaba devām 8 stundu laikā; izņēmuma gadījumā, ja tocilizumabs nav pieejams zāļu piegādes pārtraukuma dēļ, kas norādīts Eiropas Zāļu aģentūras zāļu piegādes pārtraukumu katalogā, nodrošiniet piekļuvi piemērotiem tocilizumaba aizstājļidzekļiem CRS ārstēšanai.

Pacienta izglītojošā programma

Lai informētu pacientus un izskaidrotu viņiem:

- ar Tecartus saistītu CRS un nopietnu neiroloģisku nevēlamo blakusparādību risku;
- nepieciešamību nekavējoties ziņot ārstējošajam ārstam par simptomiem;
- nepieciešamību uzturēties Tecartus saņemšanas vietas tuvumā vismaz 4 nedēļas pēc Tecartus infūzijas;
- nepieciešamību vienmēr nēsāt līdz pacienta brīdinājuma kartīti.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai sīkāk raksturotu Tecartus ilgtermiņa efektivitāti un drošumu pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru mantijas šūnu limfomu (<i>mantle cell lymphoma</i> , MCL) un pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu/ refraktāru akūtu limfoleikozi (ALL), reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic prospektīvs pētījums un jāiesniedz tā rezultāti, pamatojoties uz datiem no reģistra, saskaņā ar apstiprināto protokolu.	MCL: 2042. gada 30. jūnijs ALL: 2042. gada 31. decembris

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14-a. pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai apstiprinātu Tecartus ilgtermiņa efektivitāti un drošumu pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru MCL un ieguvuma un riska attiecību sievietēm, gados vecākiem un smagi slimiem pacientiem, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz prospektīvā efektivitātes un drošuma pētījuma rezultāti, pamatojoties uz datiem no tā paša reģistra, kas lietots Tecartus ilgtermiņa efektivitātes un drošuma noteikšanai, saskaņā ar apstiprināto protokolu.	2025. gada 30. septembris
Lai apstiprinātu Tecartus ilgtermiņa efektivitāti un drošumu pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu/ refraktāru ALL, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz klīniskā pētījuma ZUMA-3 (1. un 2. daļas) novērošanas rezultāti.	2024. gada 31. oktobris
Lai apstiprinātu Tecartus ilgtermiņa efektivitāti un drošumu pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu/ refraktāru ALL, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāapkopo un jāiesniedz prospektīvā novērošanas pētījuma rezultāti, pamatojoties uz datiem no reģistra, saskaņā ar apstiprināto protokolu.	2027. gada 31. decembris

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

METĀLA KASETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tecartus $0,4-2 \times 10^8$ šūnu dispersija infūzijām
brexucabtagene autoleucel (CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Autologas cilvēka T šūnas, transducētas ar retrovīrusa vektoru, kas kodē himērisku anti-CD19 antigēna receptoru (CAR).

Šīs zāles satur cilvēka izcelsmes šūnas.

Satur no 0,4 līdz 2×10^8 CAR+ dzīvotspējīgas T šūnas

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: *Cryostor* CS10 (satur DMSO), cilvēka albumīns, nātrija hlorīds.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Dispersija infūzijām

Viens sterils infūzijas maiss.

Saturs: aptuveni 68 ml šūnu dispersijas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Neapstarot.

Atkausējot viegli samaisiet maisa saturu.

NELIETOJIET leikocītu skaitu samazinošu filtru.

STOP! Pirms infūzijas pārbaudīt pacienta identitāti.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai autologai lietošanai.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt sasaldētu šķidrā slāpekļa tvaika fāzē ($\leq -150^{\circ}\text{C}$).
Nesasaldēt atkārtoti.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes materiālu atkritumiem.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1492/001

13. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

Sērija:
Kite pacienta ID:
Pacienta papildu ID:
Pacienta vārds un uzvārds:
Pacienta dzimšanas datums:
SEC:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
INFŪZIJAS MAISS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tecartus $0,4-2 \times 10^8$ šūnu dispersija infūzijām
brexucabtagene autoleucel (CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas)
Tikai intravenozai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

Sērija:
Kite pacienta ID:
Pacienta papildu ID:
Pacienta vārds un uzvārds:
Pacienta dzimšanas datums:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

Saturs: aptuveni 68 ml šūnu dispersijas.

6. CITA

Tikai autologai lietošanai.
Pārbaudīt pacienta ID.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Tecartus 0,4–2 × 10⁸ šūnu dispersija infūzijām *brexucabtagene autoleucel* (CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas)

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ārsts izsniegs Jums Pacienta brīdinājuma kartīti. Rūpīgi izlasiet to un ievērojiet tajā sniegtos norādījumus.
- Vienmēr, kad tiekaties ar ārstu vai medmāsu, vai dodaties uz slimnīcu, uzrādiet Pacienta brīdinājuma kartīti.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Tecartus un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tecartus saņemšanas
3. Kā lietot Tecartus
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tecartus
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Tecartus un kādam nolūkam to lieto

Tecartus ir gēnu terapijas zāles, ko lieto mantijas šūnu limfomas un B šūnu akūtas limfoleikozes ārstēšanai pieaugušajiem. To lieto gadījumos, kad citas zāles Jums vairs neiedarbojas (recidivējoša vai refraktāra slimība). Šīs zāles ir izgatavotas speciāli Jums no Jūsu paša baltajām asinīm, kas ir modificētas un ir pazīstamas kā breksukabtagēna autoleicels.

Mantijas šūnu limfoma un B šūnu akūtā limfoleikoze ir imūnās sistēmas (organisma aizsargmehānisma) daļas vēži. Tie ietekmē baltās asinīs šūnas, ko sauc par B limfocītiem. Gan mantijas šūnu limfomas, gan B šūnu akūtas limfoleikozes gadījumā B limfocīti aug nekontrolēti un uzkrājas limfātiskajos audos, kaulu smadzenēs vai asinīs.

Kā Tecartus darbojas

Baltās asinīs šūnas tiek ņemtas no Jūsu asinīm un ģenētiski modificētas, lai tās varētu mērķēt uz vēža šūnām Jūsu organismā. Kad Tecartus ievadīs asinīs, modificētās baltās asinīs šūnas iznīcinās vēža šūnas.

2. Kas Jums jāzina pirms Tecartus saņemšanas

Jūs nedrīkstat saņemt Tecartus šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret kādu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja domājat, ka Jums varētu būt alerģija, konsultējieties ar ārstu;
- ja Jūs nevarat saņemt zāles balto asinīs šūnu skaita samazināšanai asinīs (*limfocītu skaitu samazinoša ķīmijterapija*) (skatīt arī 3. punktu, "Kā lietot Tecartus").

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tecartus ir izgatavotas no Jūsu paša baltajām asins šūnām, un šīs zāles drīkst ievadīt tikai Jums (*autologai lietošanai*).

Pārbaudes un izmeklējumi

Pirms Tecartus ievadīšanas, ārsts:

- pārbaudīs Jūsu plaušas, sirdi, nieres un asinsspiedienu;
- pārbaudīs, vai nav infekcijas vai iekaisuma pazīmju, un izlems, vai Jūs ir nepieciešams ārstēt pirms Tecartus ievadīšanas;
- pārbaudīs, vai Jūsu audzējs nav progresējis;
- pārbaudīs, vai nav transplantāta atgrūšanas slimības pazīmju, kas var sākties pēc transplantācijas. Šī slimība sākas, kad transplantētās šūnas uzbrūk Jūsu organismam, izraisot tādus simptomus kā izsitumi, slikta dūša, vemšana, caureja un asins piejaukums fēcēs;
- pārbaudīs urīnskābes līmeni asinīs un noteiks, cik daudz vēža šūnu ir Jūsu asinīs. Tas parādīs, vai Jums var attīstīties stāvoklis, ko sauc par *audzēja sabrukšanas sindromu*. Jums var dot zāles, kas palīdzēs novērst šo stāvokli;
- pārbaudīs, vai nav B hepatīts, C hepatīts vai HIV infekcijas;
- pārbaudīs, vai esat vakcinēts iepriekšējo 6 nedēļu laikā vai plānojat vakcinēties nākamo pāris mēnešu laikā;
- pārbaudīs, vai iepriekš esat saņēmis terapiju, kas saistās ar proteīnu, ko sauc par CD19.

Dažos gadījumos var nebūt iespējams sākt plānoto ārstēšanu ar Tecartus. Ja Tecartus infūziju atliek par vairāk nekā 2 nedēļām pēc limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas, Jums var būt nepieciešama papildu ķīmijterapija (skatīt arī 3. punktu, "Kā lietot Tecartus").

Pēc Tecartus ievadīšanas

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai vai vērsieties pēc medicīniskās palīdzības, ja Jums ir jebkas no turpmāk norādītā:

- drebuļi, izteikts nogurums, nespēks, reibonis, galvassāpes, klepus, elpas trūkums, ātra vai neregulāra sirdsdarbība, izteikta slikta dūša, vemšana vai caureja, kas var būt stāvokļa, ko sauc par citokīnu atbrīvošanās sindromu, simptomi. Pēc ārstēšanas ar Tecartus mēriet temperatūru divas reizes dienā 3–4 nedēļas. Ja temperatūra ir paaugstināta, nekavējoties vērsieties pie ārsta;
- krampju lēkmes, trīce, runas traucējumi vai neskaidra runa, samaņas zudums vai nomākts apziņas līmenis, apjukums un dezorientācija, līdzsvara vai koordinācijas zudums;
- drudzis (piem., temperatūra pārsniedz 38°C), kas var būt infekcijas simptoms;
- izteikts nogurums, nespēks un elpas trūkums, kas var būt sarkano asins šūnu trūkuma simptomi;
- pastiprināta asiņošana vai zilumu veidošanās, kas var liecināt par noteiktu šūnu jeb trombocītu zemu līmeni asinīs.

Ja jebkas no iepriekšminētā attiecas uz Jums (vai Jūs neesat pārlicināts), konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu asins šūnu skaitu, jo to skaits un citu asins sastāvdaļu skaits var samazināties.

Jums būs jāpiekrīt reģistrēties reģistrā uz vismaz 15 gadiem, lai labāk izprastu Tecartus iedarbību ilgtermiņā.

Jūs nedrīkstat kļūt par asins, orgānu, audu vai šūnu donoru transplantēšanai.

Bērni, pusaudži un jaunieši

Tecartus nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem, vai jauniešiem, kas jaunāki par 26 gadiem.

Citas zāles un Tecartus

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Pirms Tecartus ievadīšanas pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja lietojat zāles, kas vājina imūno sistēmu, piemēram, kortikosteroīdus, jo šīs zāles var traucēt Tecartus iedarbībai.

Īpaši svarīgi ir neievadīt noteikta veida vakcīnas, ko sauc par dzīvajām vakcīnām:

- sešu nedēļu laikā pirms īsa limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas kursa, kas nepieciešams organisma sagatavošanai pirms Tecartus šūnu ievadīšanas;
- Tecartus terapijas laikā;
- imūnās sistēmas atjaunošanās laikā pēc ārstēšanas.

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums nepieciešama vakcinācija.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu ievadīšanas konsultējieties ar ārstu. Tas ir tādēļ, ka Tecartus iedarbība grūtniecēm vai sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, nav zināma, un tas var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam vai bērnam, kuru Jūs barojat ar krūti.

- Ja esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība pēc Tecartus terapijas, nekavējoties pastāstiet ārstam.
- Pirms terapijas uzsākšanas Jums veiks grūtniecības testu. Tecartus drīkst ievadīt tikai tad, ja rezultāti liecina, ka Jums nav grūtniecības.

Pārrunājiet grūtniecību ar ārstu, ja esat saņēmusi Tecartus.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

8 nedēļās pēc saņemšanas Tecartus var izraisīt traucējumus, piemēram, izmainītu vai nomāktu apziņu, apjukumu un krampju lēkmes.

Nevadiet transportlīdzekli, neapkalpojiet mehānismus un neveiciet darbības, kurās Jums jābūt modram, kamēr nav pagājušas vismaz 8 nedēļas pēc Tecartus terapijas vai kamēr ārsts nepastāsta, ka esat pilnībā atveseļojies.

Tecartus satur nātriju, dimetilsulfoksīdu (DMSO) un gentamicīnu

Šīs zāles satur 300 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā infūzijas maisā. Tas ir līdzvērtīgi 15% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem. Tās arī satur DMSO un gentamicīnu, kas var izraisīt smagas paaugstinātas jutības reakcijas.

3. Kā lietot Tecartus

Tecartus Jums vienmēr ievadīs veselības aprūpes speciālists.

- Tecartus ir izgatavotas no Jūsu baltajām asins šūnām, tāpēc zāļu pagatavošanai no Jums paņems šūnas. Ārsts paņems Jūsu asins paraugu, izmantojot vēnā ievietotu katetru (šo procedūru sauc par *leikoferezi*). Daļu no baltajām asins šūnām atdala no asinīm, bet pārējās asinis ievada atpakaļ vēnā. Tas var ilgt no 3 līdz 6 stundām, un var būt nepieciešams to atkārtot.
- Jūsu baltās asins šūnas tiek nosūtītas uz ražošanas centru Jūsu Tecartus pagatavošanai. Tecartus pagatavošana parasti ilgst aptuveni 2–3 nedēļas, bet laiks var atšķirties.

Zāles, kuras saņemsiet pirms Tecartus terapijas

Dažas dienas pirms Tecartus ievadīšanas Jūs saņemsiet limfocītu skaitu samazinošu ķīmijterapiju, kas ļaus Tecartus sastāvā esošajām modificētajām baltajām asins šūnām organismā vairoties, kad zāles tiks ievadītas.

30–60 minūtēs pirms Tecartus saņemšanas Jūs varat saņemt citas zāles. Tas palīdzēs novērst infūzijas reakcijas un drudzi. Šīs citas zāles var būt:

- paracetamols;
- antihistamīna līdzeklis, piemēram, difenhidramīns.

Kā Tecartus Jums tiks ievadīts

Tecartus Jums vienmēr ievadīs ārsts kvalificētā ārstniecības centrā.

- Tecartus ievada vienā devā.
- Ārsts vai medmāsa Jums caur vēnā ievietotu katetru ievadīs vienu Tecartus infūziju (*intravenoza infūzija*) aptuveni 30 minūšu laikā.
- Tecartus ir Jūsu balto asins šūnu ģenētiski modificētā versija. Tāpēc veselības aprūpes speciālists, kas rīkosies ar zālēm, ievēros atbilstošus piesardzības pasākumus (lietos cimdus un brilles), lai izvairītos no iespējamās infekcijas slimību pārnesšanas, un ievēros vietējās vadlīnijas par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes materiālu atkritumiem, satīrot vai iznīcinot visus materiālus, kas būs saskārušies ar šīm zālēm.

Pēc Tecartus ievadīšanas

- Pēc Tecartus terapijas Jums vismaz 4 nedēļas ir jāatrodas tās slimnīcas tuvumā, kurā Jūs ārstējā. Ārsts Jums ieteiks ierasties slimnīcā katru dienu vismaz 10 dienas vai palikt slimnīcā kā stacionētam pacientam pirmās 10 dienas pēc Tecartus terapijas. Tas nepieciešams, lai ārsts varētu pārlicināties par ārstēšanas efektivitāti un sniegt palīdzību blakusparādību gadījumā.

Ja nevarat ierasties noteiktajā laikā, pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu vai ārstniecības centru, lai vienotos par citu apmeklējuma laiku.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Nemēģiniet pats ārstēt radušās blakusparādības.

Tecartus var izraisīt blakusparādības, kas var būt smagas vai dzīvībai bīstamas. **Nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības**, ja pēc Tecartus infūzijas Jums rodas kāda no tālāk norādītajām blakusparādībām.

Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- Drudzis, drebuļi, pazemināts asinsspiediens, kas var izraisīt tādus simptomus kā reibonis, apreibums un šķidrums plaušās, un tie var būt smagi un ar letālu iznākumu (visi šie ir stāvokļa, ko sauc par *citokīnu atbrīvošanās sindromu*, simptomi).
- Samaņas zudums vai nomākts apziņas līmenis, apjukums vai atmiņas zudums smadzeņu darbības traucējumu dēļ, runas traucējumi vai neskaidra runa, nepatvaļīga drebēšana (*trīce*), krampju lēkmes (krampji), pēkšņš apjukums ar nemieru, dezorientācija, halucinācijas vai aizkaitināmība (*delīrijs*).
- Drudzis, drebuļi, kas var būt infekcijas pazīmes.

Citas iespējamās blakusparādības

Citas blakusparādības ir norādītas tālāk. Ja šīs blakusparādības kļūst smagas vai nopietnas, nekavējoties pastāstiet ārstam.

Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- Neparasti mazs balto asins šūnu skaits, kas var paaugstināt infekciju risku.
- Mazs to šūnu skaits, kas veicina asins recēšanu (*trombocitopēnija*): simptomi var būt pārmērīga vai ilgstoša asiņošana vai zilumu veidošanās.
- Augsts asinsspiediens.
- Sarkano asins šūnu skaita samazināšanās (šūnas, kas pārnes skābekli): simptomi var būt ārkārtējs nogurums ar enerģijas izsīkumu.
- Ārkārtējs nogurums.
- Paātrināta vai palēnināta sirdsdarbība.
- Organisma audus sasniegušā skābekļa daudzuma samazināšanās: simptomi var būt ādas krāsas izmaiņas, apjukums, ātra elpošana.
- Elpas trūkums, klepus.
- Pārmērīga asiņošana.
- Slikta dūša, aizcietējums, caureja, sāpes vēderā, vemšana.
- Sāpes muskuļos, sāpes locītavās, sāpes kaulos, sāpes ķermeņa ekstremitātēs.
- Enerģijas vai spēka trūkums, muskuļu vājums, apgrūtinātas kustības, muskuļu spazmas.
- Galvassāpes.
- Nieru darbības traucējumi, kas izraisa šķidruma aizturi organismā, šķidruma uzkrāšanos audos (*tūska*), kas var izraisīt ķermeņa masas palielināšanos, apgrūtinātu elpošanu.
- Augsts urīnskābes un cukura (*glikoze*) līmenis asins analīzēs.
- Zems nātrijs, magnijs, fosfātu, kālija vai kalcija līmenis asins analīzēs.
- Samazināta ēstgriba, čūlas mutes dobumā.
- Miega traucējumi, trauksme.
- Pietūkums ekstremitātēs, šķidrums ap plaušām (*izsvīdums pleiras dobumā*).
- Izsitumi uz ādas vai ādas problēmas.
- Zems imūnglobulīnu līmenis asins analīzēs, kas var izraisīt infekcijas.
- Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās asins analīzēs.
- Nervu sāpes.

Bieži: var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem

- Zems albumīna līmenis asins analīzēs.
- Augsts bilirubīna līmenis asins analīzēs.
- Neregulāra sirdsdarbība (*aritmija*).
- Ķermeņa kustību kontroles zudums.
- Sausa mute, dehidratācija, apgrūtināta rīšana.
- Samazināta urīna izdalīšanās (iepriekš aprakstīto nieru darbības traucējumu dēļ).
- Elpas trūkums (*elpošanas mazspēja*).
- Apgrūtināta elpošana, kā dēļ nespējat runāt pilniem teikumiem, klepus, jo plaušās ir šķidrums.
- Spiediena paaugstināšanās galvaskausā.

- Asins recekļi: simptomi var būt sāpes krūškurvī vai muguras augšdaļā, apgrūtināta elpošana, asiņu atklepošana vai krampjveida sāpes, pietūkums vienā kājā, silta un tumšāka āda ap sāpīgo apgabalu.
- Izmaiņas asins recēšanas spējā (*koagulopātija*): simptomi var būt pārmērīga vai ilgstoša asiņošana vai zilumu veidošanās.
- Redzes izmaiņas, kas apgrūtina objektu saskatīšanu (*redzes traucējumi*).
- Paaugstināta jutība: simptomi var būt izsitumi, nātrene, nieze, pietūkums un anafilakse.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Tecartus

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai ārstiem.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma marķējuma un infūzijas maisa pēc “Derīgs līdz”.

Uzglabāt sasaldētu šķidrā slāpekļa tvaika fāzē ($\leq -150^{\circ}\text{C}$) līdz tiek atkausēts lietošanai. Nesasaldēt atkārtoti.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tecartus satur

Aktīvā viela ir breksukabtagēna autoleicels ($0,4 - 2 \times 10^8$ šūnu dispersija infūzijām). Katram pacientam specifisks viens Tecartus infūzijas maiss satur anti-CD19 CAR pozitīvu dzīvotspējīgu T šūnu dispersiju aptuveni 68 ml, kas paredzēta mērķa devai 2×10^6 anti-CD19 CAR-pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas/kg mantijas šūnu limfomas pacientiem un mērķa devai 1×10^6 anti-CD19 CAR-pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas/kg B šūnu akūtas limfoleikozes pacientiem. Citas sastāvdaļas (palīgvielas) ir: *Cryosstor* CS10 (satur DMSO), nātrija hlorīds, cilvēka albumīns. Skatīt sadaļu “Tecartus satur nātriju, dimetilsulfoksīdu (DMSO) un gentamicīna atlikumu” 2. punktā.

Šīs zāles satur ģenētiski modificētas cilvēka asins šūnas.

Tecartus ārējais izskats un iepakojums

Tecartus ir dzidra līdz necaurspīdīga, balta līdz sarkana dispersija infūzijai, ko piegādā infūziju maisā, kas atsevišķi iepakots metāla kasetē. Viens infūzijas maiss satur aptuveni 68 ml šūnu dispersijas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Italia

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”.

Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

<----->

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Pirms Tecartus ievadīšanas ir svarīgi izlasīt visu šīs procedūras aprakstu.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Tecartus iestādē jāpārvadā noslēgtās, neplīstošās, pret noplūdi drošās tvertnēs.

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Veselības aprūpes speciālistiem, kas rīkojas ar Tecartus, jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi (jālieto cimdi un aizsargbrilles), lai izvairītos no iespējamās infekcijas slimību pārnesšanas.

Darba virsmas un materiāli, kas varētu būt bijuši saskarē ar Tecartus, jādezinficē ar atbilstošu dezinfekcijas līdzekli, atbilstoši vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes materiālu atkritumiem.

Sagatavošana pirms ievadīšanas

- Pārbaudiet, vai pacienta identitāte (ID) atbilst pacienta identifikatoriem uz Tecartus metāla kasetes.
- Tecartus infūzijas maisu nedrīkst izņemt no metāla kasetes, ja informācija uz marķējuma konkrētam pacientam neatbilst paredzētajam pacientam.
- Kad pacienta identitāte ir apstiprināta, izņemiet infūzijas maisu no metāla kasetes.
- Pārbaudiet, vai pacienta informācija uz metāla kasetes marķējuma atbilst informācijai uz maisa marķējuma.
- Pirms atkausēšanas pārbaudiet, vai infūzijas maiss nav bojāts. Ja maiss ir bojāts, rīkojieties saskaņā ar vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes materiālu atkritumiem (vai nekavējoties sazinieties ar uzņēmumu Kite).

Atkausēšana

- Ievietojiet infūzijas maisu otrā maisā.
- Atkausējiet Tecartus aptuveni 37°C temperatūrā, izmantojot ūdens vannu vai sauso atkausēšanas metodi, līdz infūzijas maisā vairs nav redzams ledus. Uzmanīgi samaisiet maisa saturu, lai izkliedētu šūnu materiāla kunkuļus. Ja ir redzami šūnu kunkuļi, turpiniet uzmanīgi maisīt maisa saturu. Nelielus šūnu materiāla kunkuļus var izkliedēt, uzmanīgi grozot maisu rokās. Tecartus pirms infūzijas nedrīkst mazgāt, centrifugēt un/vai atkārtoti suspendēt jaunā vidē. Atkausēšana ilgst aptuveni 3–5 minūtes.
- Pēc atkausēšanas Tecartus ir stabils istabas temperatūrā (20°C–25°C) līdz 3 stundām. Tomēr infūzija jāuzsāk 30 minūšu laikā pēc atkausēšanas.

NELIETOJIET leukocītu skaitu samazinošu filtru.

Ievadīšana

- Zāles jāievada kvalificētā ārstniecības iestādē, un tas jādara ārstam(-iem), kam ir pieredze hematoloģisku ļaundabīgu audzēju ārstēšanā un kas ir apmācīts(-i) Tecartus ievadīšanā un pacientu ārstēšanā.
- Nodrošiniet, lai pirms infūzijas un atveseļošanās periodā būtu pieejama vismaz 1 tocilizumaba deva katram pacientam un neatliekamās palīdzības aprīkojums. Slimnīcām un saistītajiem centriem jābūt pieejamai vienai papildu tocilizumaba devai 8 stundu laikā pēc katras iepriekšējās devas ievadīšanas. Izņēmuma gadījumā, ja tocilizumabs nav pieejams zāļu piegādes pārtraukuma dēļ, kas norādīts Eiropas Zāļu aģentūras zāļu piegādes pārtraukumu katalogā, nodrošiniet piekļuvi piemērotiem tocilizumaba aizstājļiem CRS ārstēšanai.
- Pārbaudiet, vai pacienta identitāte atbilst pacienta identifikatoriem uz infūzijas maisa.
- Tecartus paredzēts tikai autologai lietošanai.
- Tecartus jāievada intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā, izmantojot lateksu nesaturošu intravenozo sistēmu bez leukocītu skaitu samazinoša filtra, vai nu ar gravitātes, vai peristaltiskā sūkņa palīdzību.
- Infūzijas laikā uzmanīgi sakratiet maisu, lai novērstu šūnu kunkuļu veidošanos. Infūzijas veidā jāievada visa infūzijas maisa saturs.
- Sistēmas uzpildīšanai pirms infūzijas, kā arī skalošanai pēc infūzijas jāizmanto sterils nātrijs hlorīda 9 mg/ml (0,9%) (0,154 mmol nātrija/ml) šķīdums injekcijām. Kad viss Tecartus daudzums ir ievadīts, infūzijas maisu jāskalo ar 10–30 ml nātrijs hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, atkal uzpildot sistēmu, lai nodrošinātu, ka pacientam tiek ievadīts pēc iespējas vairāk šūnu.

Piesardzības pasākumi, kas jāievēro, likvidējot zāles

Neizlietotās zāles un visi izmantotie materiāli, kas ir bijuši saskarē ar Tecartus (cietie un šķidrie atkritumi), jāapstrādā un jāiznīcina kā potenciāli infekciozi atkritumi, ievērojot vietējos noteikumus par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes materiālu atkritumiem.

Nejauša saskare

Ja bijusi nejauša saskare ar Tecartus, jāievēro vietējās vadlīnijas, kas var ietvert skartās ādas mazgāšanu un piesārņotā apģērba novilkšanu. Darba virsmas un materiāli, kas varētu būt bijuši saskarē ar Tecartus, jādezinficē ar atbilstošu dezinfekcijas līdzekli.

IV PIELIKUMS

EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRAS SECINĀJUMI PAR PRASĪBU PAR REĢISTRĀCIJAS AIZSARDZĪBU UZ VIENU GADU

Eiropas Zāļu aģentūras secinājumi par:

- **reģistrācijas aizsardzību uz vienu gadu**

Ņemot vērā Regulas (EK) Nr. 726/2004 14. panta 11. punkta nosacījumus, *CHMP* izskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtos datus un uzskata, ka jaunā terapeitiskā indikācija, salīdzinot ar esošo, sniedz nozīmīgu klīnisko ieguvumu, kā sīkāk paskaidrots Eiropas Publiskajā novērtējuma ziņojumā.