

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tecartus 0,4 – 2×10^8 celule de dispersie pentru perfuzie

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2.1 Descriere generală

Tecartus (brexucabtagene autoleucel) este un medicament pe bază de celule autologe modificate genetic, ce conține celule T transduse *ex vivo* utilizând un vector retroviral care exprimă un receptor antigenic himeric (chimeric antigen receptor, CAR) anti-CD19 ce conține un fragment variabil murin cu un singur lanț (scFv) anti-CD19 legat la domeniul de costimulare CD28 și la domeniul de semnalizare CD3-zeta.

2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

Limfom cu celule de manta

Fiecare pungă de perfuzie cu Tecartus specifică pacientului conține brexucabtagene autoleucel într-o concentrație dependentă de lot de celule T autologe modificate genetic pentru a exprima un receptor chimeric antigen anti-CD19 (celule T viabile CAR pozitive). Medicamentul este ambalat într-o pungă de perfuzie ce conține o dispersie de celule pentru perfuzie pentru o doză țintă de 2×10^6 celule T viabile CAR-pozitive anti-CD19/kg greutate corporală (interval: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ celule/kg), cu maximum 2×10^8 celule T viabile CAR-pozitive anti-CD19 suspendate într-o soluție Cryostor CS10.

Fiecare pungă de perfuzie conține aproximativ 68 ml de dispersie pentru perfuzie.

Leucemie limfoblastică acută

Fiecare pungă de perfuzie cu Tecartus specifică pacientului conține brexucabtagene autoleucel într-o concentrație dependentă de lot de celule T autologe modificate genetic pentru a exprima un receptor chimeric antigen anti-CD19 (celule T viabile CAR pozitive). Medicamentul este ambalat într-o pungă de perfuzie ce conține o dispersie de celule pentru perfuzie pentru o doză țintă de 1×10^6 celule T viabile CAR pozitive anti CD19/kg greutate corporală, cu maximum 1×10^8 celule T viabile CAR pozitive anti CD19 suspendate într-o soluție Cryostor CS10.

Fiecare pungă de perfuzie conține aproximativ 68 ml de dispersie pentru perfuzie.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Acest medicament conține sodiu 300 mg.

Fiecare doză conține 0,05 ml de dimetil sulfoxid (DMSO) per ml de Tecartus.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Dispersie pentru perfuzie.

Dispersie transparentă spre opacă, de culoare alb-roșiatică.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Limfom cu celule de manta

Tecartus este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu limfom cu celule de manta (LCM) recidivat sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie sistemică, inclusiv un inhibitor al tirozin-kinazei Bruton (BTK).

Leucemie limfoblastică acută

Tecartus este indicat pentru tratarea pacienților adulți, cu vârsta de minim 26 de ani, cu leucemie limfoblastică acută (LLA) cu precursori de celule B, recidivantă sau refractară.

4.2 Doze și mod de administrare

Tecartus trebuie administrat într-un centru de tratament autorizat, de către un medic cu experiență în tratarea cancerelor hematologice și instruit pentru administrarea și abordarea terapeutică a pacienților tratați cu Tecartus. Înainte de perfuzie trebuie avute la dispoziție cel puțin 1 doză de tocilizumab și echipament de urgență pentru administrare în cazul sindromului de eliberare de citokine (CRS - cytokine release syndrome). Centrul de tratament autorizat trebuie să aibă acces la o doză suplimentară de tocilizumab în decurs de 8 ore de la administrarea fiecărei doze. În cazul excepțional în care tocilizumab nu este disponibil din cauza unui deficit specificat în catalogul de deficit al Agenției Europene a Medicamentului, anterior perfuzării, în loc de tocilizumab, trebuie să fie disponibile măsuri alternative adecvate pentru tratarea CRS .

Doze

Tecartus este destinat numai pentru administrare autologă (vezi pct. 4.4).

Limfom cu celule de manta

Tratamentul constă într-o doză unică pentru perfuzie ce conține o dispersie pentru perfuzie de celule T viabile CAR-pozitive într-un recipient. Doza țintă este 2×10^6 celule T viabile CAR pozitive per kg greutate corporală (interval: 1×10^6 – 2×10^6 celule/kg), cu maximum 2×10^8 celule T viabile CAR-pozitive la pacienți cu greutate corporală de cel puțin 100 kg.

Se recomandă ca Tecartus să fie administrat prin perfuzie la 3 până la 14 zile după finalizarea chimioterapiei de depleție limfocitară pentru pacienții cu LCM. Disponibilitatea tratamentului trebuie confirmată înainte de începerea schemei terapeutice pentru depleție limfocitară.

Tratament prealabil (chimioterapie prin depleție limfocitară) pentru pacienții cu LCM

- O schemă de chimioterapie pentru depleție limfocitară ce constă în ciclofosfamidă 500 mg/m^2 și fludarabină 30 mg/m^2 trebuie administrată înainte de perfuzarea cu Tecartus. Zilele recomandate sunt cu 5, 4 și 3 zile înainte de perfuzia cu Tecartus.

Leucemie limfoblastică acută

Tratamentul constă într-o doză unică pentru perfuzie ce conține o dispersie pentru perfuzie de celule T viabile CAR pozitive într-un recipient. Doza țintă este 1×10^6 celule T viabile CAR pozitive per kg greutate corporală, cu maximum 1×10^8 celule T viabile CAR pozitive la pacienți cu greutate corporală de cel puțin 100 kg.

Se recomandă ca Tecartus să fie administrat prin perfuzie la 2 până la 14 zile de la finalizarea chimioterapiei de depleție limfocitară pentru pacienții cu LLA. Disponibilitatea tratamentului trebuie confirmată înainte de începerea schemei terapeutice pentru depleție limfocitară.

Tratament prealabil (chimioterapie prin depleție limfocitară) pentru pacienții cu LLA

Înainte de perfuzarea Tecartus trebuie administrată o schemă de chimioterapie pentru depleție limfocitară ce constă în administrarea de ciclofosfamidă 900 mg/m² timp de 60 de minute. Aceasta este recomandată cu 2 zile înainte de perfuzia cu Tecartus. Fludarabina 25 mg/m² timp de 30 de minute trebuie administrată înainte de perfuzarea Tecartus. Zilele recomandate sunt cu 4, 3 și 2 zile înainte de perfuzia cu Tecartus.

Limfom cu celule de manta și leucemie limfoblastică acută

Medicamente prelabile

- Pentru a reduce la minimum reacțiile acute la perfuzie, se recomandă ca pacienților să li se administreze medicație prealabilă cu paracetamol 500 până la 1000 mg administrat pe cale orală și difenhidramină 12,5 mg până la 25 mg administrată pe cale intravenoasă sau orală (sau doză echivalentă) cu aproximativ 1 oră înainte de perfuzie.
- Nu se recomandă utilizarea profilactică de corticosteroizi sistemici (vezi pct. 4.5).

Monitorizarea înainte de perfuzie

- La anumite categorii de pacienți cu risc poate fi indicată amânarea administrării prin perfuzie a Tecartus (vezi pct. 4.4 – Motive pentru amânarea tratamentului).

Monitorizarea după perfuzie

- Pacienții trebuie monitorizați zilnic în primele 10 zile după perfuzie, pentru semne și simptome de posibil CRS, evenimente neurologice și alte reacții toxice. Medicii trebuie să aibă în vedere spitalizarea în primele 10 zile după perfuzie sau la apariția primelor semne/simptome de CRS și/sau evenimente neurologice.
- După primele 10 zile de la administrarea perfuziei, pacientul va fi monitorizat conform solicitărilor medicului.
- Pacienții trebuie instruiți să rămână aproape (pe o rază de maximum 2 ore de deplasare) de un centru de tratament autorizat, timp de cel puțin 4 săptămâni după perfuzie.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu vârsta ≥ 65 ani.

Pacienți seropozitivi pentru virusul hepatitic B (VHB), virusul hepatitic C (VHC) sau virusul imunodeficienței umane (HIV)

Nu există experiență de fabricare a Tecartus pentru pacienții cu rezultat pozitiv la testul HIV sau cel pentru o infecție VHB sau VHC activă. Prin urmare, raportul beneficiu-risc nu a fost încă stabilit la această populație de pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Tecartus la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Tecartus este exclusiv pentru administrare intravenoasă.

Tecartus nu trebuie iradiat. A NU se utiliza un filtru de depleție leucocitară.

- Înainte de administrare, trebuie confirmat dacă identitatea pacientului se potrivește cu informațiile unice ale pacientului de pe punga de perfuzie și caseta Tecartus.

Administrare

- A nu se utiliza un filtru de depleție leucocitară.
- Trebuie avut la dispoziție Tocilizumab și echipament de urgență înainte de perfuzie și în timpul perioadei de monitorizare. În cazul excepțional în care tocilizumab nu este disponibil din cauza unui deficit specificat în catalogul de deficit al Agenției Europene a Medicamentului, anterior perfuzării, în loc de tocilizumab, trebuie să fie disponibile măsuri alternative adecvate pentru tratarea CRS.
- Doar pentru utilizarea autologă, verificați dacă identitatea pacientului se potrivește cu identificatorii pacientului de pe punga cu Tecartus.
- După pregătirea tubulaturii, perfuzați întregul conținut al pungii cu Tecartus în 30 de minute, prin gravitație sau pompă peristaltică.

Pentru instrucțiuni detaliate privind pregătirea, administrarea, expunerea accidentală și eliminarea medicamentului Tecartus, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Trebuie avute în vedere contraindicațiile privind chimioterapia cu depleție limfocitară.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Trebuie aplicate cerințele privind trasabilitatea medicamentelor de terapie celulară avansată. Pentru a avea sub control trasabilitatea, numele medicamentului, numărul lotului și numele pacientului tratat trebuie păstrate pentru o perioadă de 30 de ani.

Utilizarea autologă

Tecartus este destinat exclusiv utilizării autologe și nu trebuie, în nicio circumstanță, să fie administrat altor pacienți. Înainte de perfuzare, identitatea pacientului trebuie să se potrivească cu identificatorii pacientului de pe punga și caseta de perfuzie Tecartus. Nu perfuzați Tecartus dacă informațiile de pe eticheta casetei specifice pacientului nu se potrivesc cu identitatea pacientului vizat.

Generale

Trebuie avute în vedere atenționările și precauțiile privind chimioterapia cu depleție limfocitară.

Monitorizarea după perfuzie

Pacienții trebuie monitorizați zilnic în primele 10 zile după perfuzie, pentru semne și simptome de posibil CRS, evenimente neurologice și alte reacții toxice. Medicii trebuie să aibă în vedere spitalizarea în primele 10 zile după perfuzie sau la apariția primelor semne/simptome de CRS și/sau evenimente neurologice. După primele 10 zile ulterioare perfuziei, pacientul va fi monitorizat conform solicitărilor medicului.

Se va recomanda pacienților să rămână în vecinătatea centrului de tratament autorizat timp de cel puțin 4 săptămâni după perfuzie și să solicite imediat asistență medicală dacă apar semne sau simptome de CRS sau reacții adverse neurologice. Monitorizarea semnelor vitale și a funcțiilor organelor trebuie luată în considerare în funcție de gravitatea reacției.

Motive pentru amânarea tratamentului

Din cauza riscurilor asociate tratamentului cu Tecartus, perfuzia trebuie amânată dacă pacientul prezintă oricare dintre următoarele condiții:

- Reacții adverse grave nerezolvate (în special reacții pulmonare, reacții cardiace sau hipotensiune arterială) inclusiv cele provenite din chimioterapii precedente.
- Infecție necontrolată sau boală inflamatorie activă.
- Boală activă grevă contra gazdă (BGCG).

În unele cazuri, tratamentul poate fi amânat după administrarea regimului chimioterapic de depleție limfocitară. Dacă perfuzia este amânată cu mai mult de 2 săptămâni după ce pacientului i s-a administrat chimioterapia de depleție limfocitară, schema chimioterapică de depleție limfocitară trebuie administrată din nou (vezi pct. 4.2).

Testarea serologică

Testarea pentru depistarea VHB, VHC și HIV trebuie să se efectueze înainte de recoltarea celulelor pentru fabricarea Tecartus (vezi pct. 4.2).

Donarea de sânge, organe, țesut și celule

Pacienții tratați cu Tecartus nu trebuie să doneze sânge, organe, țesuturi sau celule pentru transplant.

Limfom activ la nivelul sistemului nervos central (SNC)

Nu există experiență de administrare a acestui medicament la pacienții cu limfom activ la nivelul SNC, definit drept metastaze cerebrale confirmate imagistic. În cazul LLA, pacienții asimptomatici cu un maxim de boală la nivelul SNC de grad 2 (definită ca globule albe $<5/\mu\text{l}$ în lichidul cefalorahidian cu prezența limfoblastelor) fără modificări neurologice evidente din punct de vedere clinic au fost tratați cu Tecartus, însă datele sunt limitate la acest grup de pacienți. Prin urmare, raportul beneficiu-risc al Tecartus nu a fost stabilit la aceste grupe de pacienți.

Boală concomitentă

Pacienții cu antecedente de sau cu boală activă la nivelul SNC sau cu funcție renală, hepatică, pulmonară sau cardiacă inadecvată au fost excluși din studii. Este posibil ca acești pacienți să fie mai vulnerabili la consecințele reacțiilor adverse descrise mai jos și să necesite atenție specială.

Sindromul de eliberare de citokine

Aproape toți pacienții au manifestat sindrom de eliberare de citokine (*cytokine release syndrome*, CRS) într-o anumită măsură. CRS grav, care poate fi letal, a fost observat cu Tecartus, cu o durată mediană de instalare de 3 zile (interval: 1-13 zile). Pacienții trebuie strict monitorizați pentru apariția semnelor sau simptomelor privind aceste evenimente, precum febră mare, hipotensiune arterială, hipoxie, frisoane, tahicardie și cefalee (vezi pct. 4.8). CRS va fi abordat terapeutic conform recomandărilor medicului, în funcție de starea clinică a pacientului și conform algoritmului terapeutic pentru CRS descris în Tabelul 1.

Diagnosticul de CRS necesită excluderea cauzelor alternative ale răspunsului inflamator sistemic, inclusiv infecțiile.

Tratamentul sindromului de eliberare de citokine asociat cu Tecartus

Înainte de perfuzia cu Tecartus, trebuie avută la dispoziție pentru administrare pentru fiecare pacient cel puțin 1 doză de tocilizumab, un inhibitor al receptorului pentru interleukină-6 (IL-6). Centrul de tratament autorizat trebuie să aibă acces la o doză suplimentară de tocilizumab în decurs de 8 ore de la administrarea fiecărei doze. În cazul excepțional în care tocilizumab nu este disponibil din cauza unui

deficit specificat în catalogul de deficit al Agenției Europene a Medicamentului, anterior perfuzării, în loc de tocilizumab, trebuie să fie disponibile măsuri alternative adecvate pentru tratarea CRS.

Algoritmii tratamentului au fost dezvoltați pentru ameliorarea unor simptome CRS experimentate de pacienții cărora li s-a administrat Tecartus. Acestea includ utilizarea de tocilizumab sau tocilizumab și corticosteroizi, conform rezumatului din Tabelul 1. Pacienții care prezintă CRS de Gradul 2 sau mai mare (de ex. hipotensiune arterială, lipsa răspunsului la administrarea de lichide sau hipoxie care necesită oxigenare suplimentară) trebuie monitorizați prin telemetrie cardiacă continuă și pulsoximetrie. Pentru pacienții care prezintă CRS sever, trebuie avută în vedere efectuarea unei ecocardiograme pentru a evalua funcția cardiacă. Pentru CRS sever sau cu risc vital, trebuie avută în vedere administrarea terapiei intensive de susținere.

Se cunoaște faptul că CRS este asociat cu disfuncții ale organelor țintă (adică, hepatice, renale, cardiace și pulmonare). În plus, în contextul CRS pot apărea patologii ale organelor subiacente. Abordarea terapeutică a pacienților cu disfuncție cardiacă semnificativă din punct vedere medical trebuie efectuată în conformitate cu standardele de asistență critică și va fi luată în considerare aplicarea de măsuri, cum este ecocardiografia. În unele cazuri, sindromul de activare a macrofagelor (SAM) și limfohistiocitoza hemofagocitică (LHH) pot apărea în contextul CRS.

Evaluarea limfohistiocitozei hemofagocitice/sindromului de activare macrofagică (LHH/SAM) va fi luată în considerare pentru pacienții cu CRS grav sau fără răspuns.

Tecartus continuă să se dilate și să persiste după administrarea de tocilizumab și corticosteroizi. Nu se recomandă administrarea antagoniștilor factorului de necroză tumorală (TNF) pentru tratamentul CRS asociat cu Tecartus.

Tabelul 1 Clasificarea CRS și abordare terapeutică

Grad CRS (a)	Tocilizumab	Corticosteroizi
Gradul 1 Simptomele necesită doar tratament simptomatic (de exemplu, febră, greață, oboseală, cefalee, mialgie, disconfort).	Dacă nu se ameliorează după 24 de ore, administrați tocilizumab 8 mg/kg intravenos pe parcursul a 1 oră (a nu se depăși 800 mg).	N/A
Gradul 2 Simptomele necesită și răspund la intervenții moderate. Necesitatea de oxigen este mai mică de 40% FiO ₂ sau există răspuns al hipotensiunii arteriale la lichide sau la o doză scăzută a unui vasopresor sau există toxicitate a organelor de Gradul 2 (b).	Se administrează intravenos tocilizumab (c) 8 mg/kg timp de 1 oră (a nu se depăși 800 mg). A se repeta administrarea de tocilizumab la fiecare 8 ore dacă este cazul, dacă nu există niciun răspuns la lichidele intravenoase sau la creșterea cantității de oxigen suplimentar. Limita este de maxim 3 doze într-o perioadă de 24 de ore, iar totalul maxim este de 4 doze dacă nu apare nicio îmbunătățire clinică în semnele și simptomele de CRS sau dacă nu apare un răspuns la a doua doză de tocilizumab sau la dozele ulterioare, urmând a fi avute în vedere măsuri alternative pentru tratamentul CRS. Dacă se ameliorează, opriți administrarea de tocilizumab.	Dacă nu apare nicio îmbunătățire în termen de 24 de ore după administrarea de tocilizumab, se va aborda terapeutic la fel ca Gradul 3. Dacă se ameliorează, reduceți treptat corticosteroizii și tratați ca grad 1.

Grad CRS (a)	Tocilizumab	Corticosteroizi
Gradul 3 Simptomele necesită și răspund la intervenții agresive. Necesitatea de oxigen este mai mare sau egală cu 40% FiO ₂ , hipotensiune arterială care necesită o doză mai ridicată sau mai mulți vasopresori sau există toxicitate a organelor de Gradul 3 sau transaminată de Gradul 4.	Conform Gradului 2	Se administrează intravenos metilprednisolon 1 mg/kg, de două ori pe zi sau echivalentul de dexametazonă (de exemplu, 10 mg intravenos la fiecare 6 ore) până la Gradul 1, apoi se diminuează treptat administrarea de corticosteroizi. Dacă se ameliorează, tratați ca grad 2. Dacă nu apar îmbunătățiri, se va aborda terapeutic la fel ca Gradul 4.
Gradul 4 Simptome care pun viața în pericol. Necesită suport ventilator sau hemodializă veno-venoasă continuă sau există toxicitate a organelor de Gradul 4 (exclusiv transaminata).	Conform Gradului 2	Se administrează intravenos metilprednisolon 1000 mg pe zi, timp de 3 zile. Dacă se ameliorează, reduceți treptat corticosteroizii și tratați ca grad 3. Dacă nu se ameliorează, aveți în vedere imunosupresoare alternative.

N/A = nu este disponibil/nu este cazul

(a) Lee et al 2014.

(b) Vezi Tabelul 2 pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse neurologice.

(c) Vezi rezumatul caracteristicilor produsului tocilizumab pentru detalii.

Reacții adverse neurologice

Reacții adverse neurologice severe, cunoscute și sub numele de sindromul de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune (ICANS), care ar putea pune viața în pericol sau ar putea fi letale au fost observate la pacienții tratați cu Tecartus. Timpul median până la debut a fost de 7 zile (interval: 1-262 zile) după perfuzia cu Tecartus (vezi pct. 4.8).

Pacienții care prezintă reacții toxice neurologice/ICANS de Gradul 2 sau mai mari trebuie monitorizați prin telemetrie cardiacă continuă și pulsoximetrie. Trebuie asigurată terapie intensivă de susținere pentru reacții toxice neurologice/ICANS severe sau cu risc vital. Trebuie luate în considerare medicamente nesedative anticonvulsivante, conform celor indicate clinic pentru reacțiile adverse de Gradul 2 sau mai grave. Algoritmii de tratament au fost dezvoltați pentru ameliorarea reacțiilor adverse neurologice experimentate de pacienții cărora li se administrează Tecartus. Acestea includ utilizarea de tocilizumab (în cazul reacțiilor concomitente cu CRS) și/sau corticosteroizi pentru reacțiile adverse neurologice moderate, grave sau care pun viața în pericol, prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2 Clasificarea reacțiilor adverse neurologice/ICANS și abordare terapeutică

Evaluarea clasificării	Concomitent cu CRS	Neconcomitent cu CRS
Gradul 2	Se administrează tocilizumab conform Tabelului 1 pentru abordarea terapeutică a CRS de Gradul 2. În cazul în care nu apar îmbunătățiri în termen de 24 ore după administrarea de tocilizumab, se administrează intravenos dexametazonă 10 mg la fiecare 6 ore, până când evenimentul ajunge de Gradul 1 sau mai puțin, apoi se diminuează corticosteroizii. Dacă se ameliorează, opriți administrarea de tocilizumab. Dacă tot nu se ameliorează, tratați ca grad 3.	Se administrează intravenos dexametazonă 10 mg la fiecare 6 ore până când evenimentul ajunge de Gradul 1 sau mai puțin. Dacă se ameliorează, reduceți treptat corticosteroizii.
	Pentru profilaxia convulsiilor a se lua în considerare medicamente nesedative anticonvulsivante (de exemplu, levetiracetam).	

Evaluable clasificării	Concomitent cu CRS	Neconcomitent cu CRS
Gradul 3	Se administrează tocilizumab conform Tabelului 1 pentru abordarea terapeutică a CRS de Gradul 2. În plus, se administrează intravenos dexametazonă 10 mg împreună cu prima doză de tocilizumab și se repetă doza la fiecare 6 ore. Se continuă administrarea de dexametazonă până când evenimentul ajunge de Gradul 1 sau mai puțin, apoi se diminuează corticosteroizii. Dacă se ameliorează, opriți administrarea de tocilizumab și tratați ca grad 2. Dacă tot nu se ameliorează, tratați ca grad 4.	Se administrează intravenos dexametazonă 10 mg la fiecare 6 ore. Se continuă administrarea de dexametazonă până când evenimentul ajunge de Gradul 1 sau mai puțin, apoi se diminuează corticosteroizii. Dacă nu apar îmbunătățiri, se va aborda terapeutic la fel ca Gradul 4.
	Pentru profilaxia convulsiilor a se lua în considerare medicamente nesedative anticonvulsivante (de exemplu, levetiracetam).	
Gradul 4	Se administrează tocilizumab conform Tabelului 1 pentru abordarea terapeutică a CRS de Gradul 2. Se administrează intravenos metilprednisolon 1000 mg pe zi împreună cu prima doză de tocilizumab și se continuă cu metilprednisolon 1000 mg intravenos pe zi timp de încă 2 zile. Dacă se ameliorează, atunci tratați ca grad 3. Dacă nu se ameliorează, aveți în vedere imunosupresoare alternative.	Se administrează intravenos metilprednisolon 1000 mg pe zi, timp de 3 zile. Dacă se ameliorează, atunci tratați ca grad 3. Dacă nu se ameliorează, aveți în vedere imunosupresoare alternative.
	Pentru profilaxia convulsiilor a se lua în considerare medicamente nesedative anticonvulsivante (de exemplu, levetiracetam).	

Infecții și neutropenie febrilă

Infecții severe, care pot pune viața în pericol, au fost observate foarte des în asociere cu Tecartus (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecții înainte, în timpul și după perfuzie și trebuie tratați în mod corespunzător. Trebuie administrate profilactic antibiotice conform ghidurilor oficiale standard.

S-a observat neutropenie febrilă la pacienți după perfuzia cu Tecartus (vezi pct. 4.8) și aceasta poate apărea concomitent cu CRS. În cazul apariției neutropeniei febrile, trebuie evaluată prezența infecției și se vor administra antibiotice cu spectru larg, lichide și alte forme de terapie de susținere, după cum este indicat din punct de vedere medical.

La pacienții cu imunosupresie, au fost raportate infecții oportuniste letale și care pot pune viața în pericol, inclusiv infecții fungice diseminate și reactivare virală (de exemplu HHV-6 și leucoencefalopatie multifocală progresivă). Trebuie avută în vedere posibilitatea de apariție a acestor infecții la pacienții cu evenimente neurologice și trebuie să se efectueze evaluările de diagnostic adecvate.

Reactivare virală

Reactivarea virală, de exemplu reactivarea virusului hepatitic B (VHB), poate apărea la pacienții tratați cu medicamente care vizează celulele B și ar putea avea ca rezultat hepatită fulminantă, insuficiență hepatică și deces.

Citopenii prelungite

Pacienții pot avea parte de citopenii timp de câteva săptămâni după chimioterapia pentru limfoame și perfuzia cu Tecartus și trebuie tratați în conformitate cu ghidurile standard. Au apărut foarte frecvent citopenii prelungite de Gradul 3 sau de grad superior în urma perfuziei cu Tecartus, care au inclus trombocitopenie, neutropenie și anemie (vezi pct. 4.8). Trebuie monitorizată hemoleucograma pacienților după perfuzia cu Tecartus.

Hipogamaglobulinemia

Aplazia celulelor B care cauzează hipogamaglobulinemia poate apărea la pacienții cărora li se administrează tratament cu Tecartus. Hipogamaglobulinemia a fost observată foarte frecvent la pacienții tratați cu Tecartus (vezi pct. 4.8). Hipogamaglobulinemia predispune pacienții la infecții. Trebuie monitorizate valorile de imunoglobulină după tratamentul cu Tecartus și acestea trebuie abordate terapeutic prin măsuri de precauție pentru infecții, profilaxie cu antibiotice și înlocuirea imunoglobulinei în caz de infecții recurente, administrarea făcându-se conform ghidurilor standard.

Reacții de hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate grave, inclusiv anafilaxia, pot apărea din cauza DMSO sau a reziduurilor de gentamicină din Tecartus.

Afecțiuni maligne secundare

Pacienții tratați cu Tecartus pot dezvolta afecțiuni maligne secundare. Este necesară monitorizarea permanentă a pacienților în vederea detectării apariției afecțiunilor maligne secundare. În cazul apariției unei afecțiuni maligne secundare, contactați compania pentru instrucțiuni în vederea recoltării probelor pacientului pentru testare.

Sindromul de liză tumorală (SLT)

Ocazional a fost observat SLT, care poate fi sever. Pentru a reduce la minimum riscul de SLT, pacienților cu concentrații de acid uric crescute sau cu masă tumorală mare trebuie să li se administreze alopurinol sau profilaxie alternativă înainte de perfuzia cu Tecartus. Trebuie monitorizate semnele și simptomele de SLT și evenimentele trebuie abordate terapeutic conform îndrumărilor standard.

Transplant anterior de celule stem (BGCG)

Nu se recomandă să se administreze tratamentul la pacienții care au suferit un transplant alogen de celule stem și care manifestă BGCG acută sau cronică activă, deoarece poate exista riscul ca Tecartus să agraveze boala BGCG.

Tratament anterior cu o terapie anti-CD19

Nu se recomandă administrarea Tecartus dacă pacientul are recidive de boală CD19 negativă după terapia anti-CD19 precedentă.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu 300 mg per perfuzie, echivalent cu 15% din aportul zilnic maxim recomandat de către OMS și anume 2 g de sodiu pentru un adult.

Monitorizarea pe termen lung

Se așteaptă ca pacienții să se înscrie într-un registru și aceștia vor fi monitorizați în cadrul registrului, pentru a înțelege mai bine siguranța și eficacitatea pe termen lung a Tecartus.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Administrarea profilactică de corticosteroizi sistemici poate interfera cu activitatea Tecartus. Prin urmare, administrarea profilactică de corticosteroizi sistemici nu este recomandată înainte de perfuzie (vezi pct. 4.2).

Administrarea de corticosteroizi conform ghidurilor privind abordarea terapeutică a toxicității nu influențează extinderea și persistența celulelor T CAR.

Vaccinuri vii

Siguranța imunizării cu vaccinuri virale vii în timpul sau după tratamentul cu Tecartus nu a fost studiată. Ca măsură de precauție, vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii nu este recomandată cu mai puțin de 6 săptămâni înainte de începerea chimioterapiei pentru limfoame, în timpul tratamentului cu Tecartus și până la recuperarea imunității de după tratament.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepția pentru bărbați și femei

Înainte de începerea tratamentului cu Tecartus, trebuie verificată prezența sarcinii la femeile aflate la vârsta fertilă.

Vezi informațiile privind prescrierea pentru chimioterapia cu depleție limfocitară, pentru informații privind necesitatea metodelor contraceptive eficiente la pacienții cărora li se administrează chimioterapie cu depleție limfocitară.

Datele privind expunerea sunt insuficiente pentru a putea oferi recomandări cu privire la durata contracepției după tratamentul cu Tecartus.

Sarcina

Datele privind administrarea Tecartus la femeile gravide nu sunt disponibile. Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere sau a dezvoltării în cazul administrării Tecartus la animale pentru a evalua dacă acesta poate provoca vătămări ale fetoșilor atunci când este administrat la o femeie gravidă (vezi pct. 5.3).

Nu se cunoaște dacă Tecartus are potențialul de a fi transferat fătului. Pe baza mecanismului de acțiune, dacă celulele transduse trec de placentă, acestea pot cauza toxicitate pentru făt, inclusiv limfocitopenia celulelor B. Prin urmare, Tecartus nu este recomandat pentru femeile gravide sau pentru femeile aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri contraceptive. Femeile gravide trebuie îndrumate cu privire la riscul potențial pentru făt. Sarcina după terapia cu Tecartus trebuie discutată cu medicul curant.

Trebuie avută în vedere evaluarea concentrațiilor imunoglobulinei și celulelor B la nou-născuții ale căror mame au fost tratate cu Tecartus.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Tecartus se excretă în laptele uman sau este transferat la sugarul alăptat la sân. Femeile care alăptează trebuie îndrumate cu privire la potențialul risc pentru sugarul alăptat la sân.

Fertilitatea

Nu există date clinice disponibile privind efectul Tecartus asupra fertilității. Efectele asupra fertilității masculilor și femelelor nu au fost evaluate în studii la animale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tecartus are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Având în vedere posibilitatea apariției de evenimente neurologice, inclusiv stare mentală alterată sau convulsii, pacientul nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje mari sau care pot fi periculoase timp de cel puțin 8 săptămâni după perfuzie sau până la remiterea reacțiilor adverse neurologice.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Limfom cu celule de manta

Datele de siguranță prezentate în această secțiune reflectă nivelul de expunere la Tecartus în cadrul ZUMA-2, un studiu de fază 2 la care au participat, în total, 82 pacienți cu LCM recidivat/refractor cărora li s-a administrat o doză unică de celule T CAR-pozitive viabile (2×10^6 sau $0,5 \times 10^6$ celule T CAR anti-CD19/kg), pe baza unei doze recomandate care s-a bazat pe greutate.

Cele mai importante și frecvente reacții adverse au fost CRS (91%), infecțiile (55%) și encefalopatia (51%).

Reacțiile adverse grave au apărut la 56% din pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse grave au inclus encefalopatia (26%), infecții (28%) și sindromul de eliberare de citokine (15%).

Reacțiile adverse de Gradul 3 sau mai grave au fost raportate la 67% din pacienți. Reacțiile adverse non-hematologice de Gradul 3 sau mai grave, raportate cel mai frecvent, au inclus infecțiile (34%) și encefalopatia (24%). Reacțiile adverse hematologice de Gradul 3 sau mai grave, raportate cel mai frecvent, au inclus neutropenia (99%), leucopenia (98%), limfopenia (96%), trombocitopenia (65%) și anemia (56%).

Leuce mie limfoblastică acută

Datele de siguranță prezentate în această secțiune reflectă nivelul de expunere la Tecartus în cadrul ZUMA 3, un studiu de fază 1/2 la care au participat, în total, 100 de pacienți cu LLA cu precursori de celule B, recidivantă/refractoră, cărora li s-a administrat o doză unică de celule T CAR-pozitive viabile ($0,5 \times 10^6$, 1×10^6 sau 2×10^6 celule T CAR anti CD19/kg) pe baza unei doze recomandate care s-a bazat pe greutate.

Cele mai importante și frecvente reacții adverse au fost CRS (91%), encefalopatia (57%) și infecțiile (41%).

Reacțiile adverse grave au apărut la 70% din pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse grave au inclus CRS (25%), infecțiile (22%) și encefalopatia (21%).

Reacțiile adverse de Gradul 3 sau mai grave au fost raportate la 76% din pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse non-hematologice de Gradul 3 sau mai grave au inclus infecțiile (27%), CRS (25%) și encefalopatia (22%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse prezentate în această secțiune au fost identificate la un total de 182 de pacienți expuși la Tecartus în două studii clinice pivot multicentrice, în cadrul ZUMA-2 (n = 82) și ZUMA-3

(n = 100). Aceste reacții sunt prezentate după clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3 Reacțiile adverse la medicament identificate în asociere cu Tecartus

Clasificarea în funcție de aparate, sisteme și organe (ASO)	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări		
	Foarte frecvente	Infecții patologice nespecificate Infecții bacteriene Infecții fungice Infecții virale
Tulburări hematologice și limfatice		
	Foarte frecvente	Leucopenie ^a Neutropenie ^a Limfopenie ^a Trombocitopenie ^a Anemie ^a Neutropenie febrilă
	Frecvente	Coagulopatie
Tulburări ale sistemului imunitar		
	Foarte frecvente	Sindrom de eliberare de citokine ^b Hipogamaglobulinemie
	Frecvente	Hipersensibilitate Limfohistiocitoză hemofagocitară
Tulburări metabolice și de nutriție		
	Foarte frecvente	Hipofosfatemie ^a Scăderea apetitului alimentar Hipomagneziemie Hiperglicemie ^a
	Frecvente	Hipoalbuminemie ^a Deshidratare
Tulburări psihice		
	Foarte frecvente	Delir Anxietate Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos		
	Foarte frecvente	Encefalopatie Tremurături Cefalee Afazie Amețeală Neuropatie
	Frecvente	Criză epileptică Ataxie Tensiune intracraniană crescută
Tulburări cardiace		
	Foarte frecvente	Tahicardii Bradicardii
	Frecvente	Aritmii non-ventriculare

Clasificarea în funcție de aparate, sisteme și organe (ASO)	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări vasculare		
	Foarte frecvente	Hipotensiune arterială Hipertensiune arterială Hemoragie
	Frecvente	Tromboză
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
	Foarte frecvente	Tuse Dispnee Efuziune pleurală Hipoxie
	Frecvente	Insuficiență respiratorie Edem pulmonar
Tulburări gastro-intestinale		
	Foarte frecvente	Greață Diaree Constipație Dureri abdominale Vărsături Durere la nivelul gurii
	Frecvente	Xerostomie Disfagie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
	Foarte frecvente	Erupție cutanată tranzitorie Tulburări cutanate
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		
	Foarte frecvente	Durere musculo-scheletică Disfuncție motorie
Tulburări renale și ale căilor urinare		
	Foarte frecvente	Insuficiență renală
	Frecvente	Volum urinar redus
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
	Foarte frecvente	Edem Fatigabilitate Febră Durere Frisoane
Tulburări oculare		
	Frecvente	Tulburări vizuale
Investigații diagnostice		
	Foarte frecvente	Alanin aminotransferază crescută ^a Creșterea concentrației sanguine de acid uric ^a Aspartat aminotransferază crescută ^a Hipocalcemie ^a Hiponatremie ^a Creșterea bilirubinei directe Hipokaliemie ^a
	Frecvente	Creșterea bilirubinei ^a
<p>Tabelul 3 conține numai citopeniile care au avut drept rezultat (i) sechele clinice noi sau agravate sau (ii) care au necesitat terapie sau (iii) ajustarea terapiei curente.</p> <p>^a Frecvență bazată pe un parametru de laborator de Gradul 3 sau mai mare.</p> <p>^b Vezi pct. Descrierea reacțiilor adverse selectate.</p> <p>Date ZUMA-2 valabile până la: 24 iulie 2021; Date ZUMA-3 valabile până la: 23 iulie 2021</p>		

Descrierea reacțiilor adverse selectate din ZUMA-2 și ZUMA-3 (n=182)

Sindromul de eliberare de citokine

CRS a apărut la 91% din pacienți. Douăzeci la sută (20%) dintre pacienți au experimentat CRS de Gradul 3 sau mai mult (grav sau care a pus viața în pericol). Durata mediană de instalare a fost de 3 zile (interval: 1-13 zile), iar durata mediană de soluționare a fost de 9 zile (interval: 1-63 zile). Nouăzeci și șapte la sută (97%) din pacienți și-au revenit după CRS.

Cele mai frecvente semne sau simptome asociate cu CRS, în rândul pacienților care au manifestat CRS, au inclus pirexia (94%), hipotensiunea arterială (64%), hipoxia (32%), frisoanele (31%), tahicardia (27%), tahicardia sinusală (23%), cefaleea (22%), oboseala (16%) și greața (13%). Reacțiile adverse grave care pot fi asociate cu CRS au inclus hipotensiunea arterială (22%), pirexia (15%), hipoxia (9%), tahicardia (3%), dispneea (2%) și tahicardia sinusală (2%). Vezi pct. 4.4 pentru instrucțiuni de monitorizare și abordare terapeutică.

Evenimente și reacții adverse neurologice

Reacțiile adverse neurologice au apărut la 69% din pacienți. Treizeci și doi la sută (32%) din pacienți au experimentat reacții adverse de Gradul 3 sau mai mult (grave sau care au pus viața în pericol). Durata mediană de instalare a fost de 7 zile (interval: 1-262 zile). Evenimentele neurologice s-au rezolvat la 113 din 125 pacienți (90,4%), cu o durată mediană de soluționare de 12 zile (interval: 1-708 zile). Trei pacienți au manifestat reacții adverse neurologice continue la momentul decesului, inclusiv un pacient care a raportat un eveniment de encefalopatie gravă și un alt pacient care a raportat un eveniment de stare de confuzie gravă. Restul evenimentelor neurologice nerezolvate erau de Gradul 2. Nouăzeci și trei la sută din totalul pacienților tratați au manifestat primul CRS sau eveniment neurologic în decursul primelor 7 zile după perfuzia cu Tecartus.

Reacțiile adverse neurologice cele mai frecvente au inclus tremurăturile (32%), starea de confuzie (27%), encefalopatia (27%), afazia (21%) și agitația (11%). La pacienții cărora li s-a administrat medicamentul Tecartus, au fost raportate reacții adverse grave, inclusiv encefalopatie (15%), afazie (6%) și stare de confuzie (5%). ICANS a fost raportat ca reacție adversă neurologică gravă la o frecvență scăzută (2%) în studiile clinice. ICANS observat în timpul studiilor clinice este reprezentat în cadrul reacției adverse de encefalopatie. Cazuri grave de edem cerebral care poate deveni letal au apărut la pacienții tratați cu Tecartus. Vezi pct. 4.4 pentru instrucțiuni de monitorizare și abordare terapeutică.

ICANS a fost raportat în contextul toxicității neurologice după punerea pe piață a medicamentului.

Neutropenie febrilă și infecții

Neutropenia febrilă a fost observată la 12% dintre pacienți după perfuzia cu Tecartus. Infecțiile au apărut la 87% dintre cei 182 de pacienți tratați cu Tecartus din studiul ZUMA-2 și ZUMA-3. Infecții de Gradul 3 sau mai mare (grave, care au pus viața în pericol sau letale) au apărut la 30% dintre pacienți, inclusiv infecții patogene nespecificate, bacteriene, fungice și virale la 23%, 8%, 2% și respectiv 4% dintre pacienți. Vezi pct. 4.4 pentru instrucțiuni de monitorizare și abordare terapeutică.

Citopenii prelungite

Citopeniile sunt foarte frecvente după chimioterapia de depleție limfocitară și după tratamentul cu Tecartus.

Citopeniile prelungite de Gradul 3 sau mai mare (prezente în Ziua 30 sau cu instalare în Ziua 30 sau peste) au apărut la 48% din pacienți și au inclus neutropenie (34%), trombocitopenie (27%), și anemie (15%). Vezi pct. 4.4 pentru abordarea terapeutică.

Hipogamaglobulinemie

Hipogamaglobulinemia a apărut la 12% dintre pacienți. Hipogamaglobulinemia de Gradul 3 sau mai mare a apărut la 1% din pacienți. Vezi pct. 4.4 pentru abordarea terapeutică.

Imunogenitate

Imunogenitatea medicamentului Tecartus a fost evaluată prin proba imunoabsorbției cu enzimă legată (ELISA) pentru detectarea anticorpilor de legătură împotriva FMC63, anticorpul original al CAR anti-CD19. Până în prezent, nu s-a observat imunogenitatea anticorpilor celulelor T CAR anti-CD19 la pacienții cu LCM. Pe baza unui test inițial de selecție, 17 pacienți din studiul ZUMA-2, la toate momentele de timp testate, au avut rezultat pozitiv la testele pentru anticorpi; cu toate acestea, un test celular ortogonal de confirmare a demonstrat că toți cei 17 pacienți din studiul ZUMA-2 aveau rezultat negativ la testele pentru anticorpi la toate momentele de timp testate. Pe baza unui test de screening inițial, 16 pacienți din studiul ZUMA-3 au avut rezultat pozitiv la testele pentru anticorpi la toate momentele de timp testate. Dintre pacienții cu probe care au permis evaluarea pentru testarea de confirmare, doi pacienți au fost confirmați ca având rezultat pozitiv la testele pentru anticorpi după tratament. Unul dintre cei doi pacienți a avut un rezultat pozitiv confirmat la testele de anticorpi în Luna 6. Cel de-al doilea pacient a avut un rezultat pozitiv confirmat la testele de anticorpi în Ziua 28 de reluare a tratamentului și în Luna 3. Nu există dovezi conform cărora cinetica extinderii inițiale, a funcției celulelor T CAR și a persistenței Tecartus ori siguranța sau eficacitatea Tecartus să fi fost alterate la acești pacienți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu există date cu privire la semnele de supradozaj cu Tecartus.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente antineoplazice, codul ATC: L01XL06.

Mecanism de acțiune

Tecartus, un medicament de imunoterapie cu celule T autologe modificate genetic care țintește CD19, se leagă de celulele canceroase care exprimă CD19 și celulele B normale. În urma conexiunii dintre celulele T CAR anti-CD19 cu celulele țintă care exprimă CD19, domeniul de costimulare CD28 și domeniul de semnalare CD3-zeta activează cascade de semnale în aval, care provoacă activarea celulelor T, proliferarea, achiziția funcțiilor efectoare și secreția de citokine și chemokine inflamatoare. Această secvență de evenimente duce la necroza celulelor care exprimă CD19.

Efecte farmacodinamice

În studiile ZUMA-2 și ZUMA-3, după perfuzarea medicamentului Tecartus, răspunsurile farmacodinamice au fost evaluate într-un interval de 4 săptămâni, prin măsurarea creșterii tranzitorii de citokine, chemokine și alte molecule din sânge. Au fost analizate nivelurile de citokine și chemokine cum sunt IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , interferon-gamma (IFN- γ) și lanțul alfa al receptorului IL-2. Creșterea maximă a fost observată, în general, în primele 8 zile după perfuzie, iar nivelurile au revenit în general la nivelul de bază în 28 zile.

Din cauza efectului asupra țintei în afara tumorii al medicamentului Tecartus, în urma tratamentului, poate apărea o perioadă de aplazie a celulelor B.

Analizele de echivalență pentru identificarea asocierilor dintre nivelurile de citokine și apariția de CRS sau evenimente neurologice au demonstrat că nivelurile mai mari (maxime și ASC într-o lună) ale mai multor teste serice, inclusiv IL-6, IL-10 și TNF α , au fost asociate cu reacții adverse neurologice de Gradul 3 sau mai mare și CRS de Gradul 3 sau mai mare.

Eficacitate și siguranță clinică

LCM recidivant sau refractar: ZUMA-2

Eficacitatea și siguranța Tecartus la pacienții adulți cu LCM recidivant sau refractar cărora li s-a administrat anterior chimioterapie pe bază de antraciclina sau bendamustină, un anticorp anti-CD20 și un inhibitor al tirozin-kinazei Bruton (BTKi) (ibrutinib sau acalabrutinib), au fost evaluate în cadrul unui studiu multicentric de fază 2, în regim deschis și cu un singur braț de tratament. Pacienții eligibili prezentau, de asemenea, progresia bolii după ultimul regim de tratament sau boală refractară la cea mai recentă terapie. Pacienții cu infecție activă sau gravă, transplant alogen de celule stem hematopoietice (TCSH) anterior, celule maligne detectabile în lichidul cefalorahidian sau metastaze cerebrale detectabile și orice antecedente de limfom al SNC sau tulburări ale SNC nu au fost eligibili. În studiul ZUMA-2, au fost înrolați în total 74 pacienți (adică au efectuat leucofereza) și s-a administrat Tecartus la 68 dintre aceștia. Trei pacienți nu au primit Tecartus din cauza unui defect de fabricație. Doi alți pacienți nu au fost tratați din cauza progresiei bolii (deces) în urma leucoferezei. Un pacient nu a fost tratat cu Tecartus după administrarea chimioterapiei de depleție limfocitară, din cauza fibrilației atriale active nerezolvate. Setul pentru analiza completă (SAC) a fost definit drept toți pacienții care au fost supuși leucoferezei. Un rezumat al caracteristicilor inițiale ale pacienților este prezentat în Tabelul 4.

Tabelul 4 Rezumatul caracteristicilor inițiale pentru ZUMA-2

Categorie	Toți pacienții cu leucofereză (SAC) (N=74)
<i>Vârsta (ani)</i>	
Mediană (min, max)	65 (38; 79)
≥ 65	58%
Sexul masculin	84%
Numărul median al tratamentelor precedente (min, max)	3 (1; 5)
<i>Subgrupul cu boală recidivantă/refractară</i>	
Recidivantă după TCS autolog	42%
Refractară la ultima terapie pentru LCM	39%
Recidivantă după ultima terapie pentru LCM	19%
Pacienți cu stadiul de boală IV	86%
Pacienți cu implicare medulară	51%
<i>Caracteristici morfologice</i>	
LCM clasic	54%
LCM blastoid	26%
Alta	1%
Necunoscută	19%
<i>Cu administrarea unei terapii de tranziție</i>	
Da	38%
Nu	62%
<i>IHC Ki-67 măsurată de laboratorul central</i>	
N	49
Mediană	65%
TCS autolog, transplant de celule stem autolog; IHC, imunohistochimie; max., maximum; LCM, limfom cu celule de manta; min., minimum.	

Tecartus a fost administrat pacienților sub formă de perfuzie intravenoasă unică, cu o doză țintă de 2×10^6 celule CAR-T anti-CD19/kg (doza maximă permisă: 2×10^8 celule) după schema de chimioterapie prin depleție limfocitară cu ciclofosamidă intravenoasă 500 mg/m² și fludarabină intravenoasă 30 mg/m², ambele administrate cu 5, 4 și 3 zile înainte de tratament. Terapia asociată între leucofereză și chimioterapie cu depleție limfocitară a fost permisă pentru a controla povara bolii.

Pentru pacienții tratați cu Tecartus, durata mediană între leucofereză și administrarea medicamentului a fost de 13 zile (interval: între 9 și 20 zile), iar durata mediană între leucofereză și perfuzia cu Tecartus a fost de 27 zile (interval: 19- 74 zile, cu excepția unei valori aberante de 134 zile). Doza mediană a fost de $2,0 \times 10^6$ celule T CAR anti-CD19/kg. Tuturor pacienților li s-a administrat perfuzia cu Tecartus în ziua 0 și au fost spitalizați cel puțin până în ziua 7.

Criteriul principal de evaluare a fost rata de răspuns obiectiv (RRO), așa cum a fost stabilită pe baza criteriilor Lugano 2014 de către un comitet independent de evaluare. Criteriile secundare de evaluare au inclus durata răspunsului (DR), rata de supraviețuire globală (RSG), durata de supraviețuire fără progresia bolii (SFP) și severitatea evenimentelor adverse.

Pentru analiza primară, a fost definit aprioric un set de analiză alcătuit din 60 pacienți tratați cu Tecartus, care au fost evaluați privind răspunsul la 6 luni după evaluarea bolii în Săptămâna 4 după perfuzia cu Tecartus. În acest set de analiză de 60 pacienți, RRO a fost de 93%, cu o rată a răspunsului complet (RC) de 67%. Valorile RRO au fost semnificativ mai mari decât rata de control istorică specificată în prealabil de 25%, la un nivel de semnificație unilateral de 0,025 ($p < 0,0001$).

Analize de monitorizare actualizate la 24 de luni ale eficacității au fost efectuate utilizând setul de analiză cu intenție modificată de tratament (mITT), care a constat din 68 de pacienți tratați cu Tecartus. În analiza de monitorizare la 24 de luni, ratele RRO și RC la cei 68 de pacienți din setul de analiză mITT au fost de 91% și, respectiv, 68%.

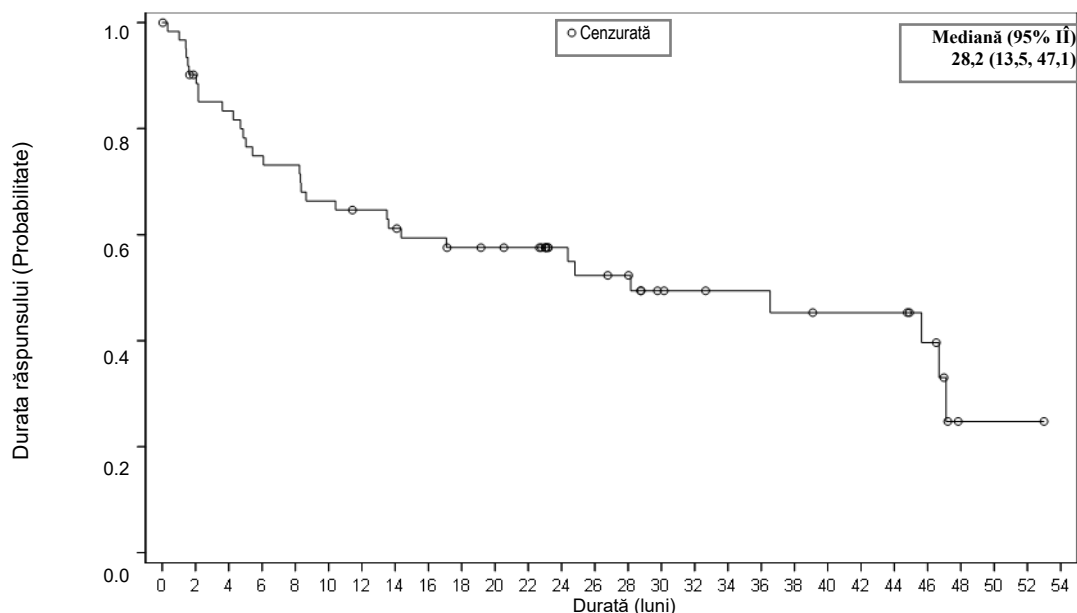
Rezultatele în SAC atât din analiza primară, cât și din analiza de monitorizare la 24 de luni sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5 Rezumatul rezultatelor de eficacitate pentru studiul ZUMA-2

Categorie	Toți pacienții cu leucofereză ^a (SAC) (N = 74)	
	Analiză primară	Monitorizare la 24 de luni
Rata de răspuns obiectiv (RRO), n (%) [ÎI 95%]	62 (84%) [73,4; 91,3]	62 (84%) [73,4; 91,3]
RC n (%) [ÎI 95%]	44 (59%) [47,4; 70,7]	46 (62%) [50,1; 73,2]
RP n (%) [ÎI 95%]	18 (24%) [15,1; 35,7]	16 (22%) [12,9; 32,7]
Durata răspunsului (DR)^b		
Mediana, în luni [ÎI 95%]	NA [10,4; NE]	28,2 (13,5; 47,1)
Intervalul ^c în luni	0,0+; 35,0+	0,0+, 53,0+
Răspunsuri continue, RC+RP, RC, n (%) ^d	32 (43%); 30 (41%)	25 (34%), 25 (34%)
Durata de supraviețuire fără progresia bolii		
Mediana, luni [ÎI 95%]	16,2 [9,9; NE]	24,0 (10,1; 48,2)
Rată de supraviețuire globală		
Mediana, luni [ÎI 95%]	NA [24,6; NE]	47,4 (24,6; NE)
RSG la 6 luni (%) [ÎI 95%]	83,6 [72,9; 90,3]	83,6 [72,9; 90,3]
RSG la 12 luni (%) [ÎI 95%]	76,6 [65,1; 84,8]	76,7 [65,3; 84,8]
RSG la 24 luni (%) [ÎI 95%]	66,5 [52,8; 77,1]	63,0 [50,9; 70,3]
RSG la 30 luni (%) [ÎI 95%]	Nu este cazul	56,2 (44,1; 66,7)
RSG la 36 luni (%) [ÎI 95%]	Nu este cazul	53,9 (41,5; 64,8)
RSG la 54 luni (%) [ÎI 95%]	Nu este cazul	38,7 (24,8; 52,4)
Monitorizarea mediană, în luni (min., max.)	16,8 [7,2; 37,6]	36,6 (27,3; 57,0)
ÎI, interval de încredere; RC, remisiune completă; SAC, set pentru analiza completă; NE, neestimabil; NA, neatins; SG, rată de supraviețuire globală; RP, remisiune parțială.		
a Dintre cei 74 de pacienți care au fost înrolați (adică au efectuat leucofereza), s-a administrat chimioterapie de depleție limfocitară la 69 de pacienți și s-a administrat Tecartus la 68 de pacienți.		
b În rândul tuturor respondenților. DR este măsurată de la data primului răspuns obiectiv până la data progresiei sau a decesului.		

Categorie	Toți pacienții cu leucofereză ^a (SAC) (N = 74)	
	Analiză primară	Monitorizare la 24 de luni
Rata de răspuns obiectiv (RRO), n (%) [II 95%]	62 (84%) [73,4; 91,3]	62 (84%) [73,4; 91,3]
<p>c Semnul + indică o valoare cenzurată.</p> <p>d La momentul opririi colectării datelor. Procentajele sunt calculate utilizând numărul total de pacienți din setul de analiză ca numitor.</p>		

Figura 1 Analiza Kaplan-Meier a DR în SAC



Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Tecartus la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul LCM (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

LLA cu precursori de celule B, recidivantă sau refractară: ZUMA-3

Un studiu clinic de fază 2, deschis și multicentric a evaluat eficacitatea și siguranța Tecartus la pacienții adulți cu LLA cu precursori de celule B, recidivantă sau refractară. Forma recidivantă sau refractară a fost definită ca una dintre următoarele variante: în principal refractară; prima recidivă după o remisiune care a durat ≤ 12 luni; formă recidivantă sau refractară după primirea terapiei de a doua linie sau ulterioară; formă recidivantă sau refractară după transplant alogenic de celule stem (alo-TCS) (cu condiția ca transplantul să se fi produs cu ≥ 100 de zile înainte de înscrierea în studiu și că nu au fost administrate medicamente imunodepresive cu ≤ 4 săptămâni înainte de înscrierea în studiu). Studiul a exclus pacienții cu infecții active sau grave, cu boală grefă contra gazdă activă și antecedente de tulburări la nivelul SNC. Pacienții cu boala la nivelul SNC de grad 2 fără modificări neurologice evidente clinic au fost eligibili. În studiul ZUMA-3 de fază 2, s-au înscris un număr total de 71 de pacienți (precum cei supuși leucoferezii) și 55 de pacienți au fost tratați cu Tecartus. Șase pacienți nu au primit Tecartus din cauza unei erori de producție. Alți opt pacienți nu au fost tratați, în principal, din cauza unor efecte adverse care au urmat leucoferezii. Doi pacienți care au fost supuși procedurii de leucofereză și le-a fost administrată chimioterapie cu depleție limfocitară nu au fost tratați cu Tecartus; un pacient a manifestat bacteremie și febră neutropenică, iar celălalt pacient nu a îndeplinit criteriile de eligibilitate după chimioterapia cu depleție limfocitară. SAC (setul complet de analize) a inclus toți pacienții care au fost supuși procedurii de leucofereză și setul de analize cu intenție modificată de tratament (SAIMT) a inclus toți pacienții supuși leucoferezii și tratați cu Tecartus în faza 2. Tabelul 6 conține un rezumat al caracteristicilor inițiale ale pacienților.

Tabelul 6 Rezumatul caracteristicilor inițiale pentru studiul ZUMA-3 de fază 2

Categorie	Toți cei supuși leucaferezei (SAC) (N=71)	Toți cei tratați (SAIMT) (N=55)
<i>Vârsta (ani)</i>		
Mediană (min., max.)	44 (19 până la 84)	40 (19 până la 84)
Sex masculin	58%	60%
Rasă caucaziană	72%	67%
Boală în principal refractară	30%	33%
Boală recidivantă/refractară după ≥ 2 linii de terapie	76%	78%
Recidivare la prima remisiune ≤ 12 luni	28%	29%
<i>Număr de linii de terapie anterioară</i>		
Mediană (min., max.)	2 (1 până la 8)	2 (1 până la 8)
≥ 3	48%	47%
<i>Terapii anterioare</i>		
Alo-TCS	39%	42%
Blinatumomab	46%	45%
Inotuzumab	23%	22%
Cromozom Philadelphia (Ph ⁺)	27%	27%
Alo-TCS, transplant alogenic de celule stem; Max., maximum; Min., minimum		

După chimioterapia cu depleție limfocitară, Tecartus a fost administrat pacienților sub forma unei perfuzii unice intravenoase la o doză țintă de 1×10^6 celule T CAR anti-CD19/kg (doza maximă permisă: 1×10^8 celule). Regimul pentru depleție limfocitară a constat în administrarea ciclofosfamidei 900 mg/m^2 intravenos timp de 60 de minute cu 2 zile înainte de perfuzarea Tecartus și a fludarabinei 25 mg/m^2 intravenos timp de 30 de minute cu 4, 3 și 2 zile înainte de perfuzarea Tecartus. Din cei 55 de pacienți care au primit Tecartus, 51 de pacienți au primit terapie de tranziție între leucofereză și chimioterapia cu depleție limfocitară pentru a controla povara generată de boală.

Durata mediană între leucofereză și administrarea medicamentului a fost de 16 zile (interval: 11-42 zile), iar durata mediană între leucofereză și perfuzarea cu Tecartus a fost de 28 de zile (interval: 20-60 zile). Doza mediană a fost de $1,0 \times 10^6$ celule T CAR anti-CD19/kg. Tuturor pacienților li s-a administrat perfuzia Tecartus în ziua 0 și au fost internați până în ziua 7, cel puțin.

Criteriul principal a fost rata de remisiune completă generală (RRG) (remisiune completă [RC] + remisiune completă cu recuperare hematologică incompletă [RCi]) la pacienții tratați cu Tecartus conform unei evaluări independente. La cei 55 de pacienți tratați cu Tecartus (SAIMT), rata RRG a fost de 70,9% cu o rată RC de 56,4% (Tabelul 7), care a fost semnificativ mai mare decât rata de control prespecificată de 40%. Printre cei 39 de pacienți care au primit RC sau RCi, durata mediană de răspuns a fost de 1,1 luni (interval: 0,85-2,99 luni).

Toți pacienții tratați au fost supuși unei posibile monitorizări timp de ≥ 18 luni cu o durată mediană de monitorizare de 20,5 luni (ÎI 95%: 0,3, 32,6 luni) și o durată mediană de monitorizare a ratei de supraviețuire generale de 24,0 luni (ÎI 95%: 23,3, 24,6).

Tabelul 7 Rezumatul rezultatelor de eficacitate pentru studiul ZUMA-3 de fază 2

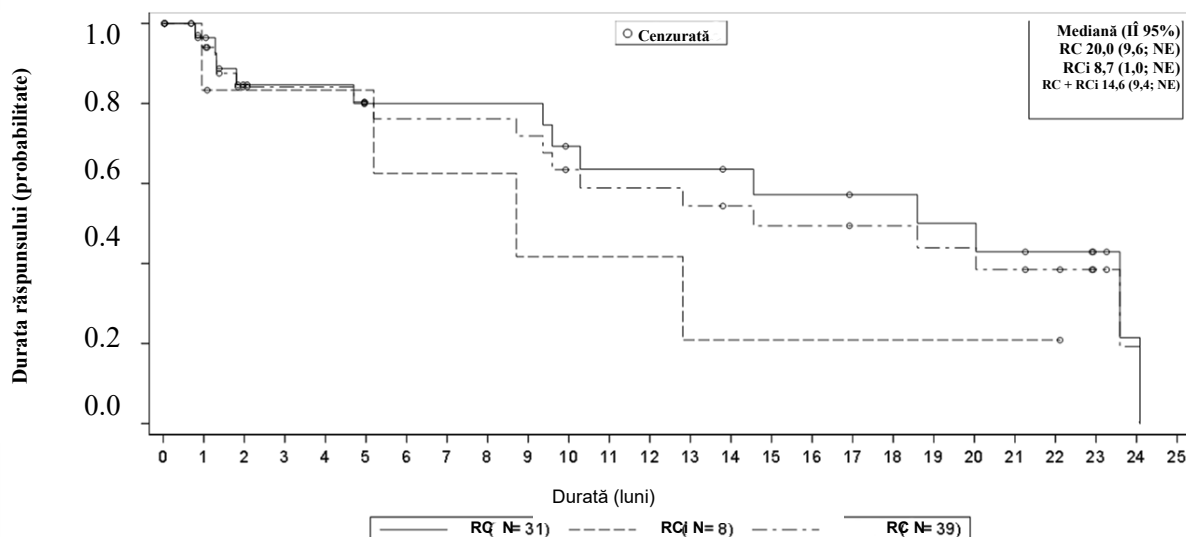
	SAC N = 71	mITT^a N = 55
--	-----------------------	------------------------------------

	SAC N = 71	mITT^a N = 55
RRG (RC + RCi) n (%) [ÎI 95%]	39 (54,9) [43, 67]	39 (70,9) [57,0, 82,0]
Rata RC, n (%) [ÎI 95%]	31 (43,7) [32, 56]	31 (56,4) [42,0, 70,0]
Rată BMR (boală minimă reziduală) negativă în rândul pacienților cu RRG (RC sau RCi), n (%)	n = 39 38 (97%)	n = 39 38 (97%)
Durata remisiunii, mediana în luni [ÎI 95%] ^b Interval mediană în luni	14,6 [9,4, NE] ^c (0,03+, 24,08+)	14,6 [9,4, NE] ^c (0,03+, 24,08+)

ÎI, interval de încredere; RC, remisiune completă; NE, neestimabil

- Dintre cei 71 de pacienți înrolați (și care au efectuat leucafereză), 57 de pacienți au primit chimioterapie ca tratament de condiționare, iar 55 de pacienți au primit Tecartus.
- Subiecții au fost cenzurați la ultima lor evaluare a bolii înainte de inițierea unei noi terapii împotriva cancerului (excluzând reluarea tratamentului cu un inhibitor al tirozin-kinazei) sau alo-TCS pentru a exclude orice contribuție pe care noua terapie ar putea-o avea asupra DR și care ar putea fi confundată cu contribuția KTE-X19. Rezultatele analizelor pentru care nu s-a cenzurat alo-TCS ulterior sau inițierea unei noi terapii împotriva cancerului au fost consecvente cu cele obținute la analizele pentru care nu s-au cenzurat evenimentele.
- Durata remisiunii a fost definită numai pentru subiecții care au obținut RRG, astfel încât rezultatele analizelor în SAC și mITT au fost identice.

Figura 2 Analiza Kaplan Meier a DR în setul de analiză cu mITT^a



- DR a fost definită doar pentru subiecții cu RRG, astfel încât rezultatele analizei în SAC și mITT au fost identice.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Tecartus la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți cu LLA cu celule B și a eliminat obligația de depunere a rezultatelor studiilor cu Tecartus pentru tratamentul copiilor și adolescenților cu LLA cu celule B cu greutatea corporală sub 6 kg. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament atât pentru populația de pacienți cu LCM, cât și pentru cea cu LLA.

Agenția Europeană pentru Medicamente va evalua informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Cinetică celulară

Limfom cu celule de manta

După administrarea prin perfuzie a unei doze de 2×10^6 celule T CAR anti-CD19/kg de Tecartus în cadrul studiului ZUMA-2, celulele T CAR anti-CD19 au manifestat o extindere inițială rapidă, urmată de o scădere la concentrații apropiate celor inițiale în decurs de 3 luni. Nivelurile maxime de celule T CAR anti-CD19 au apărut în primele 7-15 zile după perfuzie.

În rândul pacienților cu LCM, numărul de celule T CAR anti-CD19 în sânge a fost asociat cu răspunsul obiectiv (RC sau RP) (Tabelul 8).

Tabelul 8 Rezumatul farmacocineticii brexucabtagene autoleucel în cadrul ZUMA-2

Numărul de celule T CAR anti-CD19	Pacienți care au obținut răspuns (RC sau RP) (N=63)	Pacienți care nu au obținut răspuns (N=5)	Valoarea p
Concentrație maximă (celule/μl) Mediana [min., max.], n	97,52 [0,24; 2589,47]; 62	0,39 [0,16; 22,02]; 5	0,0020
ASC₀₋₂₈ (celule/μl·zi) Mediana [min., max.], n	1386,28 [3,83 până la $2,77 \times 10^4$]; 62	5,51 [1,81; 293,86]; 5	0,0013

Valoarea p este calculată prin testul Wilcoxon

Valorile maxime mediane ale celulelor T CAR anti-CD19 au fost de 74,08 celule/μl la pacienții cu LCM cu vârsta ≥ 65 ani (n=39) și 112,45 celule/μl la pacienții cu LCM cu vârsta < 65 ani (n=28). Valorile ASC mediane ale celulelor T CAR anti-CD19 au fost de 876,48 celule/μl·zi la pacienții cu LCM cu vârsta ≥ 65 ani și 1640,21 celule/μl·zi la pacienții cu LCM cu vârsta < 65 ani.

Leucemie limfoblastică acută

După administrarea prin perfuzie a unei doze țintă de 1×10^6 celule T CAR anti-CD19/kg de Tecartus în cadrul studiului ZUMA-3 (Faza 2), celulele T CAR anti-CD19 au manifestat o extindere inițială rapidă, urmată de o scădere la concentrații apropiate celor inițiale în decurs de 3 luni. Nivelurile maxime de celule T CAR anti-CD19 au apărut în primele 15 zile după perfuzia cu Tecartus.

Tabelul 9 prezintă un rezumat al farmacocineticii Tecartus de-a lungul timpului, pe baza evaluării centralizate a răspunsului global.

Tabel 9 Rezumatul farmacocineticii brexucabtagene autoleucel în cadrul studiului ZUMA-3 de fază 2

Număr de celule T CAR anti-CD19	Pacienți cu remisiune completă generală (RC/RCi) (N=39)	Pacienți cu remisiune incompletă ^a (N=16)	Valoare P
Concentrație maximă (celule/μl) Mediana [min.; max.], n	38,35 [1,31, 1 533,4], 36 ^b	0,49 [0,00, 183,50], 14 ^b	0,0001 ^c
ASC₀₋₂₈ (celule/μl·zi) Mediana [min.; max.], n	424,03 [14,12 - 19 390,42], 36 ^b	4,12 [0,00, 642,25], 14 ^b	0,0001 ^c

a. Pentru trei din 39 de subiecți cu RC sau RCi și 2 din 16 subiecți fără RC/RCi nu au fost disponibile date privind celulele T CAR anti-CD19 la niciuna dintre vizitele efectuate după perfuzare.

b. Remisiunea incompletă include toți subiecții fără RC/RCi care au avut un răspuns încadrat ca remisiune incompletă cu recuperare hematologică parțială, măduvă osoasă hipoplasică sau aplastică fără blaști (N = 4), răspuns parțial (N = 0), fără răspuns (N = 9) sau care nu au putut fi evaluați (N = 3).

c. Valoarea P este calculată prin testul Wilcoxon.

Valorile maxime mediane ale celulelor T CAR anti-CD19 au fost de 38,4 celule/ μ l la pacienții cu LLA cu vârsta \geq 65 de ani (n=8) și 17,4 celule/ μ l la pacienții cu LLA cu vârsta < 65 de ani (n=47). Valorile ASC mediane ale celulelor T CAR anti-CD19 au fost de 425,0 celule/ μ l pe zi la pacienții cu vârsta \geq 65 de ani și 137,7 celule/ μ l pe zi la pacienții cu LLA cu vârsta < 65 de ani.

La pacienții cu LCM și LLA, sexul nu a avut un impact semnificativ asupra ASC_{Ziua 0-28} și C_{max} ale Tecartus.

Nu au fost efectuate studii cu Tecartus la pacienții cu insuficiență hepatică și renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Tecartus conține celule T umane modificate, prin urmare, nu există probe reprezentative *in vitro*, modele *ex vivo* sau modele *in vivo* care să poată aborda în mod corect caracteristicile toxicologice ale medicamentului uman. Astfel, studiile toxicologice tradiționale utilizate pentru dezvoltarea medicamentelor nu au fost efectuate.

Nu a fost efectuat niciun studiu de carcinogenicitate sau genotoxicitate.

Nu au fost efectuate studii pentru evaluarea efectelor acestui tratament asupra fertilității, reproducerii și dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Cryostor CS10 (conține DMSO)
Clorură de sodiu
Albumină umană

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Tecartus este stabil timp de 1 an, congelat cu nitrogen lichid în faza de vapori (≤ -150 °C).

Tecartus este stabil la temperatura camerei (20 °C – 25 °C) timp de până la 3 ore. Cu toate acestea, perfuzia cu Tecartus trebuie administrată în interval de 30 de minute de la finalizarea decongelării, iar durata totală de perfuzare nu trebuie să depășească 30 de minute.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Tecartus trebuie păstrat în nitrogen lichid în faza de vapori (≤ -150 °C) și trebuie să rămână congelat până când pacientul este pregătit pentru tratament, pentru asigurarea administrării unor celule autologe vii viabile către pacient. Medicamentul decongelat nu trebuie recongelat.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după decongelare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamente speciale pentru utilizare, administrare sau implantare

Pungă de criostocare din etilen-acetat de vinil cu tub suplimentar sigilat și două porturi de perforare disponibile, care conține dispersie de celule aproximativ 68 ml.

Fiecare pungă de criostocare este ambalată individual într-o casetă metalică de transport.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Iradieră ar putea determina inactivarea medicamentului.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Tecartus trebuie transportat în incintă în recipiente închise, care asigură integritatea și nu permit scurgerile.

Acest medicament conține celule sanguine umane. Profesioniștii din domeniul sănătății care manipulează Tecartus trebuie să ia măsurile de precauție adecvate (purtarea de mănuși și ochelari de protecție) pentru a evita transmiterea posibilă a bolilor infecțioase.

Pregătirea înainte de administrare

- Se verifică dacă identitatea pacientului (ID) se potrivește cu identificatorii pacientului de pe caseta metalică conținând Tecartus.
- Punga de perfuzie cu Tecartus nu trebuie să fie îndepărtată de pe caseta metalică în cazul în care informațiile de pe eticheta specifică pacientului nu se potrivesc cu pacientul respectiv.
- Se îndepărtează punga de perfuzie de pe caseta metalică atunci când ID-ul pacientului este confirmat.
- Se verifică dacă informațiile pacientului de pe eticheta casetei metalice corespund celor scrise pe eticheta de pe pungă.
- Se verifică punga de perfuzie pentru a nu prezenta deteriorări ale integrității recipientului înainte de decongelare. În cazul în care punga este compromisă, se urmează instrucțiunile locale pentru manipularea deșeurilor de materiale de proveniență umană (sau se contactează imediat Kite).

Decongelare

- Se amplasează punga pentru perfuzie într-o altă pungă.
- Se decongelează medicamentul Tecartus la aproximativ 37 °C prin baie de apă sau decongelare uscată, până când nu mai există gheață vizibilă în punga pentru perfuzie. Conținutul pungii se amestecă ușor pentru dizolvarea cocoloașelor de material celular. În cazul în care rămân cocoloașe vizibile, conținutul pungii se amestecă în continuare ușor. Cocoloașele mici de material celular trebuie să se dizolve prin amestecare manuală ușoară. Tecartus nu trebuie spălat, centrifugat și/sau resuspendat într-un nou mediu înainte de perfuzie. Decongelarea ar trebui să dureze aproximativ 3-5 minute.
- Cu toate acestea, perfuzia cu Tecartus trebuie să înceapă în decurs de 30 de minute după finalizarea dezghețării.

Administrare

- Numai pentru utilizare autologă unică.
- Trebuie avut la dispoziție Tocilizumab și echipament de urgență înainte de perfuzie și în timpul perioadei de monitorizare. În cazul excepțional în care tocilizumab nu este disponibil din cauza unui deficit specificat în catalogul de deficit al Agenției Europene a Medicamentului, anterior perfuzării, în loc de tocilizumab, trebuie să fie disponibile măsuri alternative adecvate pentru tratarea CRS.
- Nu trebuie utilizat un filtru de depleție leucocitară.
- ID-ul pacientului se verifică din nou pentru a se potrivi cu identificatorii de pe punga cu Tecartus.

- Tubulatura se pregătește cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (0,154 mmol sodiu per ml) înainte de perfuzie.
- Întregul conținut al pungii cu Tecartus se perfuzează în 30 de minute, prin gravitație sau pompă peristaltică.
- Conținutul pungii trebuie agitat ușor în timpul administrării perfuziei, pentru a preveni apariția aglutinărilor de material celular.
- După perfuzarea întregului conținut al pungii, tubulatura se clătește în același ritm ca perfuzia cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (0,154 mmol sodiu per ml) pentru a asigura administrarea completă a tratamentului.

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

Medicamentul neutilizat și toate materialele care au intrat în contact cu Tecartus (deșeuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșeuri potențial infecțioase, în conformitate cu reglementările locale privind manipularea deșeurilor de materiale biologice de proveniență umană.

Expunere accidentală

În cazul expunerii accidentale, trebuie respectate ghidurile locale privind manipularea materialelor biologice de proveniență umană. Suprafețele de lucru și materialele care se poate să fi intrat în contact cu Tecartus trebuie decontaminate cu dezinfectant adecvat.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1492/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 decembrie 2020
Data ultimei reautorizări: 18 noiembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței biologice active

Kite Pharma, Inc.
2355 Utah Avenue
El Segundo
California
CA 90245
Statele Unite ale Americii

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Elemente cheie:

Disponibilitatea tocilizumab și calificarea centrului

DAPP trebuie să se asigure că spitalele și centrele asociate acestora care distribuie Tecartus sunt calificate în conformitate cu programul de distribuție controlată agreat astfel:

- asigurând accesul imediat, în centru, la o doză de tocilizumab per pacient, anterior perfuzării Tecartus. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la o doză suplimentară de tocilizumab în decurs de 8 ore de la administrarea anterioară a fiecărei doze. În cazul excepțional în care tocilizumab nu este disponibil din cauza unui deficit specificat în catalogul de deficit al Agenției Europene a Medicamentului, anterior perfuzării, în loc de tocilizumab, trebuie să fie disponibile măsuri alternative adecvate pentru tratarea CRS asigurându-se că profesioniștii din domeniul sănătății implicați în tratamentul pacientului au finalizat programul educativ.

Programul educativ – Înainte de lansarea Tecartus în fiecare stat membru, DAPP împreună cu autoritatea națională competentă trebuie să ajungă la un acord privind conținutul și formatul materialelor educative.

Program educativ pentru profesionistul din domeniul sănătății

DAPP se va asigura că în orice stat membru în care Tecartus este pus pe piață, tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății despre care se anticipează că vor prescrie, distribui sau administra Tecartus li se va pune la dispoziție un document îndrumător pentru:

- oferirea de informații despre studiul de monitorizare pe termen lung privind siguranța și eficacitatea și importanța contribuției la un astfel de studiu
- facilitarea identificării CRS și a reacțiilor adverse neurologice grave
- facilitarea abordării terapeutice a CRS și a reacțiilor adverse neurologice grave
- asigurarea monitorizării adecvate a CRS și a reacțiilor adverse neurologice grave
- facilitarea furnizării tuturor informațiilor relevante pentru pacienți
- asigurarea faptului că reacțiile adverse sunt raportate în mod adecvat și precis
- asigurarea faptului că sunt furnizate instrucțiuni detaliate cu privire la procedura de decongelare
- înaintea tratării unui pacient, se va asigura că există disponibilitatea a cel puțin 1 doză de tocilizumab pentru fiecare pacient, în cadrul centrului. Centrul de tratament autorizat trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în decurs de 8 ore; În cazul excepțional în care tocilizumab nu este disponibil din cauza unui deficit specificat în catalogul de deficit al Agenției Europene a Medicamentului, anterior perfuzării, în loc de tocilizumab, trebuie să fie disponibile măsuri alternative adecvate pentru tratarea CRS.

Programul educativ pentru pacient

Pentru a informa și pentru a le explica pacienților:

- riscurile de CRS și reacții adverse neurologice grave asociate cu Tecartus
- necesitatea raportării imediate a simptomelor către medicul curant
- necesitatea de a rămâne în apropierea unității în care li s-a administrat Tecartus timp de cel puțin 4 săptămâni după perfuzia cu Tecartus
- necesitatea de a purta permanent cardul de avertizare a pacientului

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a caracteriza suplimentar eficacitatea și siguranța pe termen lung ale Tecartus la pacienți adulți cu limfom cu celule de manta (LCM) recidivat sau refractar (r/r) și la pacienți adulți cu leucemie limfoblastică acută (LLA) r/r, DAPP trebuie să efectueze și să depună rezultatele unui studiu prospectiv bazat pe datele provenite dintr-un registru, conform unui protocol agreat.	LCM: 30 iunie 2042 LLA: 31 decembrie 2042

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța pe termen lung ale Tecartus la pacienți adulți cu LCM recidivat sau refractar și raportul beneficiu/risc la femei, vârstnici și pacienți cu boală severă, DAPP trebuie să depună rezultatele unui studiu prospectiv care investighează eficacitatea și siguranța pe baza datelor provenite din același registru utilizat pentru caracterizarea eficacității și siguranței pe termen lung a Tecartus, conform unui protocol agreat.	30 septembrie 2025
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța pe termen lung ale Tecartus la pacienți adulți cu LCM recidivat sau refractar, DAPP trebuie să depună datele de monitorizare din cadrul studiului clinic ZUMA-3 (partea 1 și partea 2).	31 octombrie 2024
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța pe termen lung ale Tecartus la pacienți adulți cu LCM recidivat sau refractar, DAPP trebuie să efectueze și să depună rezultatele unui studiu prospectiv, observațional, pe baza datelor provenite dintr-un registru, conform unui protocol agreat.	31 decembrie 2027

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CASETĂ METALICĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tecartus 0,4 – 2×10^8 celule de dispersie pentru perfuzie
brexucabtagene autoleucel (celule T CAR+ viabile)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Celule T autologe umane transduse cu vectori retrovirali conțin un receptor de antigen himeric (CAR).
Acest medicament conține celule de proveniență umană.

Conține: 0,4 până la 10^8 celule T CAR-pozitive viabile.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Cryostor CS10 (conține DMSO), albumină umană, clorură de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie pentru perfuzie

O pungă sterilă pentru perfuzie.

Conținut: aproximativ 68 ml de dispersie de celule.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se iradia.

A se amesteca ușor conținutul pungii în timpul decongelării.

A NU se utiliza un filtru de depleție leucocitară.

STOP! A se confirma ID-ul pacientului înainte de perfuzie.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Numai pentru utilizare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Numai pentru utilizare autologă.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra congelat în nitrogen lichid în faza de vapori ≤ -150 °C.
A nu se recongela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține celule sanguine umane. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale privind manipularea materialelor biologice de proveniență umană.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1492/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot:
ID pacient Kite:
ID suplimentar pacient:
Nume pacient:
Data nașterii pacientului:
SEC:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PUNGĂ PENTRU PERFUZIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Tecartus 0,4 – 2×10^8 celule de dispersie pentru perfuzie
brexucabtagene autoleucel (celule T CAR+ viabile)
Numai pentru utilizare intravenoasă.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot:
ID pacient Kite:
ID suplimentar pacient:
Nume pacient:
Data nașterii pacientului:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

Conținut: aproximativ 68 ml de dispersie de celule.

6. ALTE INFORMAȚII

Numai pentru utilizare autologă.
A se verifica ID-ul pacientului.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Tecartus 0,4 – 2×10^8 celule dispersie pentru perfuzie brexucabtagene autoleucel (celule T CAR+ viabile)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da un Card de avertizare a pacientului. Citiți-l cu atenție și respectați instrucțiunile de pe acesta.
- Arătați întotdeauna medicului sau asistentei medicale Cardul de avertizare a pacientului când mergeți la o consultație sau la spital.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Tecartus și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Tecartus
3. Cum este administrat Tecartus
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tecartus
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tecartus și pentru ce se utilizează

Tecartus este un medicament pentru terapie genică utilizat pentru tratarea limfomului cu celule de manta și a leucemiei limfoblastice acute cu celule B la adulți. Se utilizează atunci când alte medicamente disponibile nu mai funcționează pentru dumneavoastră (boală recidivată sau refractară). Medicamentul este fabricat special pentru dumneavoastră din propriile dumneavoastră leucocite modificate și se numește brexucabtagene autoleucel.

Limfomul cu celule de manta și leucemia limfoblastică acută cu celule B sunt forme de cancer care implică o parte din sistemul imunitar (sistemul de apărare al organismului). Acestea afectează un tip de leucocite numite limfocite B. Atât în cazul limfomului cu celule de manta, cât și în cazul leucemiei limfoblastice acute cu celule B, limfocitele B cresc într-o manieră necontrolată și se acumulează în țesutul limfatic, măduva osoasă sau sânge.

Cum acționează Tecartus

Leucocitele sunt prelevate din sângele dumneavoastră și sunt modificate genetic pentru a putea ținti celulele canceroase din organismul dumneavoastră. Atunci când Tecartus vă este administrat, prin perfuzie, în sânge, leucocitele modificate vor omorî celulele canceroase.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Tecartus

Nu trebuie să vi se administreze Tecartus

- dacă sunteți alergic la oricare dintre componentele acestui medicament (enumerare la pct. 6). În cazul în care credeți că ați putea fi alergic, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.
- dacă nu vi se poate administra medicamentul pentru reducerea numărului de globule albe din sângele dumneavoastră (*chimioterapie de depleție limfocitară*) (vezi și pct. 3, Cum se administrează Tecartus).

Atenționări și precauții

Tecartus este creat special din propriile dumneavoastră celule și trebuie administrat numai dumneavoastră (*utilizare autologă*).

Teste și controale

Înainte de a vă administra Tecartus, medicul dumneavoastră va:

- verifica plămâni, inima, rinichii și tensiunea dumneavoastră arterială.
- controla dacă sunt prezente semne de infecție sau inflamație și va decide dacă aveți nevoie de tratament înainte de a vi se administra Tecartus.
- verifica agravarea cancerului dumneavoastră.
- controla dacă sunt prezente semne de boală greață contra gazdă, care poate apărea după un transplant. Acest lucru se întâmplă atunci când celulele transplantate atacă corpul, provocând simptome cum sunt erupții trecătoare pe piele, greață, vărsături, diaree și scaune cu sânge.
- verifica sângele dumneavoastră pentru a determina concentrația de acid uric și pentru a vedea cât de multe celule canceroase există în sângele dumneavoastră. Acest lucru va arăta dacă există posibilitatea ca dumneavoastră să dezvoltați o afecțiune numită *sindrom de liză tumorală*. Este posibil să vi se administreze medicamente pentru a preveni această afecțiune.
- verifica dacă există o infecție cu virusul hepatitei B, hepatitei C sau cu HIV.
- verifica dacă vi s-a efectuat o vaccinare în ultimele 6 săptămâni sau sunteți programat să vi se efectueze o vaccinare în următoarele luni.
- verifica dacă vi s-a administrat anterior un tratament care se atașează la proteina numită CD19.

În unele cazuri, este posibil să nu puteți continua cu tratamentul planificat cu Tecartus. Dacă perfuzia cu Tecartus este amânată timp de peste 2 săptămâni după ce vi s-a administrat chimioterapia de depleție limfocitară, se poate să fie nevoie să vi se administreze alte cure de chimioterapie (vezi și pct. 3, Cum se administrează Tecartus).

După ce vi s-a administrat Tecartus

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale sau obțineți imediat asistență în regim de urgență dacă aveți oricare dintre următoarele:

- Frisoane, oboseală extremă, slăbiciune, amețeală, dureri de cap, tuse, dificultăți de respirație, bătăi rapide sau neregulate ale inimii, greață severă, vărsături sau diaree, care pot fi simptome ale unei afecțiuni cunoscute sub numele de sindromul de eliberare de citokine. Măsurați-vă temperatura de două ori pe zi timp de 3-4 săptămâni după tratamentul cu Tecartus. Dacă temperatura dumneavoastră este crescută, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- Convulsii, tremurături, dificultăți de vorbire sau vorbire neclară, pierderea cunoștinței sau un nivel de conștiență scăzut, confuzie și dezorientare, pierderea echilibrului sau a coordonării
- Febră (adică temperatură peste 38°C), care poate fi un simptom de infecție.
- Oboseală extremă, slăbiciune și dispnee, care pot fi simptomele unei pierderi de globule roșii.
- Sângerare sau învinețire cu mai mare ușurință, care pot fi simptomele unor valori scăzute de celule sanguine numite trombocite.

Dacă vreuna dintre situațiile de mai sus vi se aplică (sau dacă nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Medicul dumneavoastră va verifica periodic analizele dumneavoastră de sânge, deoarece numerele de celule și alte componente ale sângelui pot scădea.

Vi se va cere să vă înscrieți într-un registru cu o durată de cel puțin 15 ani, pentru a înțelege mai bine efectele pe termen lung ale Tecartus.

Nu donați sânge, organe, țesuturi sau celule pentru transplanturi.

Copii, adolescenți și adulți tineri

Tecartus nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani sau la adulții tineri cu vârsta sub 26 de ani.

Tecartus împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Înainte de administrarea Tecartus, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați alte medicamente care vă slăbesc sistemul imunitar, cum sunt corticosteroizii, deoarece aceste medicamente pot interfera cu efectul Tecartus.

În mod special, nu trebuie să vi se administreze anumite vaccinuri, numite vaccinuri vii:

- În intervalul de 6 săptămâni care precede administrarea ciclului scurt de chimioterapie (numită chimioterapie cu depleție limfocitară) pentru a pregăti organismul dumneavoastră pentru celulele Tecartus.
- În timpul tratamentului cu Tecartus.
- După tratament, în timp ce sistemul imunitar se reface.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă este necesar să vă vaccinați.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament. Acest lucru este necesar deoarece nu se cunosc efectele Tecartus la femeile gravide sau care alăptează și medicamentul poate afecta fătul sau sugarul alăptat la sân.

- Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă după tratamentul cu Tecartus, discutați imediat cu medicul dumneavoastră.
- Vi se va efectua un test de sarcină înaintea începerii tratamentului. Tecartus poate fi administrat numai dacă rezultatele indică faptul că nu sunteți gravidă.

Discutați despre sarcină cu medicul dumneavoastră, dacă vi s-a administrat Tecartus.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Tecartus poate provoca probleme precum alterarea sau reducerea nivelului de conștiință, confuzie și crize epileptice (convulsii) în primele 8 săptămâni după administrare.

Nu conduceți vehicule, nu folosiți utilaje și nu luați parte la activități care necesită vigilență, timp de cel puțin 8 săptămâni după tratamentul cu Tecartus sau până când medicul dumneavoastră vă transmite că v-ați recuperat complet.

Tecartus conține sodiu, dimetil sulfoxid (DMSO) și gentamicină

Acest medicament conține 300 mg sodiu (componenta principală din sarea de masă/de gătit) în fiecare pungă de perfuzie. Aceasta este echivalentă cu 15% din doza maximă zilnică de sodiu recomandată pentru un adult. Conține, de asemenea, DMSO și gentamicină, care pot cauza reacții de hipersensibilitate severe.

3. Cum este administrat Tecartus

Tecartus vă va fi întotdeauna administrat de către un profesionist din domeniul sănătății.

- Deoarece Tecartus este creat din propriile dumneavoastră leucocite, aceste celule vor fi prelevate de la dumneavoastră pentru prepararea medicamentului. Medicul dumneavoastră vă va recolta o cantitate de sânge utilizând un cateter poziționat în vena dumneavoastră (o procedură numită *leucofereză*). Unele dintre leucocitele din sângele dumneavoastră sunt separate de sânge și restul sângelui dumneavoastră este repus în venă. Această procedură poate dura între 3 și 6 ore și poate fi necesar să se repete.
- Leucocitele dumneavoastră sunt trimise la un centru de fabricație pentru a produce medicamentul dumneavoastră Tecartus. De obicei sunt necesare aproximativ 2 - 3 săptămâni pentru a produce Tecartus, dar acest interval de timp poate varia.

Medicamente administrate înaintea tratamentului cu Tecartus

Cu câteva zile înainte de a vi se administra Tecartus, veți primi chimioterapie prin depleție limfocitară, care va permite multiplicarea leucocitelor modificate din Tecartus în organismul dumneavoastră, atunci când medicamentul vă este administrat.

Cu 30 - 60 minute înainte de a vi se administra Tecartus este posibil să primiți alte medicamente, pentru a preveni reacțiile legate de perfuzie și febra. Aceste medicamente pot include:

- Paracetamol.
- Un antihistaminic cum este difenhidramina.

Cum vi se administrează Tecartus

Tecartus vă va fi întotdeauna administrat de către un medic, la un centru de tratament calificat.

- Tecartus se administrează sub formă de doză unică.
- Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor administra o singură perfuzie cu Tecartus prin intermediul unui cateter introdus în vena dumneavoastră (*perfuzie intravenoasă*), timp de aproximativ 30 de minute.
- Tecartus este o versiune modificată genetic a leucocitelor dumneavoastră. Medicul dumneavoastră care vă stabilește tratamentul va lua măsurile adecvate de precauție (va purta mănuși și ochelari) pentru a evita transmiterea potențială a bolilor infecțioase și va respecta instrucțiunile locale privind manipularea deșeurilor de materiale biologice de proveniență umană și curățarea sau eliminarea oricăror materiale care au intrat în contact cu acesta.

După ce vi s-a administrat Tecartus

- Trebuie să rămâneți în apropierea spitalului în care ați fost tratat timp de cel puțin 4 săptămâni după tratamentul cu Tecartus. Medicul dumneavoastră vă va recomanda să reveniți zilnic la spital, timp de cel puțin 10 zile sau să rămâneți internat în primele 10 zile după tratamentul cu Tecartus. Acest lucru este necesar pentru ca medicul să poată controla dacă tratamentul dumneavoastră funcționează și să vă poată ajuta dacă aveți orice reacție adversă.

În cazul în care omiteți o vizită, contactați-vă medicul sau centrul de tratament cât mai repede posibil pentru o reprogramare.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Nu încercați să vă tratați reacțiile adverse de unul singur.

Tecartus poate cauza reacții adverse care pot fi grave sau care pot pune viața în pericol. Adresați-vă de urgență unui medic dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse după perfuzia cu Tecartus.

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Febră, frisoane, tensiune arterială mică care poate provoca simptome cum sunt amețeală, senzație de leșin, lichid în plămâni, ceea ce poate fi sever și cu potențial letal (toate acestea sunt simptomele ale unei afecțiuni denumite *sindromul de eliberare de citokine*).
- Pierderea cunoștinței sau nivel de conștiență scăzut, confuzie sau pierderi de memorie din cauza tulburărilor funcției creierului, dificultăți de vorbire sau vorbire împleticită, tremurături involuntare (*tremor*), crize convulsive (*convulsii*), stare subită de confuzie însoțită de agitație, dezorientare, halucinații sau iritabilitate (*delir*).
- Febră, frisoane, care pot fi un semn de infecție.

Alte reacții adverse posibile

Alte reacții adverse sunt prezentate mai jos. Dacă aceste reacții adverse devin severe sau grave, spuneți-i imediat medicului dumneavoastră.

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Număr anormal de scăzut de globule albe în sânge, care poate crește riscul dumneavoastră de infecții.
- Număr scăzut de globule care ajută la coagularea sângelui (*trombocitopenie*): simptomele pot include sângerare sau învinețire excesivă sau prelungită.
- Tensiune arterială mare.
- Scăderea numărului de globule roșii (celule care transportă oxigenul): simptomele pot include oboseală extremă însoțită de pierderea energiei.
- Oboseală extremă.
- Bătăi rapide sau lente ale inimii.
- Scăderea cantității de oxigen care ajunge la țesuturile corpului: simptomele pot include modificări ale culorii pielii, confuzie, respirație rapidă.
- Senzație de lipsă de aer, tuse.
- Sângerare excesivă.
- Greață, constipație, diaree, durere abdominală, vărsături.
- Durere musculară, durere articulară, durere osoasă, durere în extremitățile corpului.
- Lipsă de energie sau vigoare, slăbiciune musculară, dificultăți de mișcare, spasme musculare.
- Durere de cap.
- Probleme ale rinichilor care cauzează reținerea de lichide în corpul dumneavoastră, reținerea de lichide în țesuturi (*edem*), ceea ce poate duce la creștere în greutate și dificultăți de respirație.
- Concentrații crescute de acid uric și zaharuri (glucoză) observate la analizele de sânge.
- Concentrații scăzute de sodiu, magneziu, fosfat, potasiu sau calciu observate la analizele de sânge.
- Scăderea apetitului alimentar, durere la nivelul gurii.
- Dificultăți de somn, anxietate.
- Umflarea membrelor, lichid în jurul plămânilor (*efuziune pleurală*).
- Erupecie trecătoare pe piele sau afecțiuni cutanate.

- Concentrații scăzute ale imunoglobulinelor, observate la analizele de sânge, care pot duce la infecții.
- Creșterea valorilor enzimelor hepatice, observată la analizele de sânge.
- Durere pe traiectul unui nerv.

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- Concentrații scăzute de albumină observate la analizele de sânge.
- Nivel ridicat de bilirubină observat la analizele de sânge.
- Bătăi neregulate ale inimii (*aritmie*).
- Pierderea controlului asupra mișcărilor corpului.
- Gură uscată, deshidratare, dificultăți la înghițire.
- Scăderea volumului de urină (din cauza afecțiunilor renale descrise mai sus).
- Scurtarea respirației (*insuficiență respiratorie*).
- Dificultăți de respirație care vă împiedică să roștiți o propoziție întregă, tuse din cauza prezenței de lichid în plămâni.
- Creșterea presiunii în interiorul craniului.
- Cheaguri de sânge: simptomele pot include durere în piept sau partea de sus a spatelui, dificultăți de respirație, tuse cu sânge sau durere însoțită de crampe, umflarea unui singur picior, piele caldă sau închisă la culoare în jurul zonei dureroase.
- Alterarea capacității organismului de a forma cheaguri de sânge (coagulopatie): simptomele pot include sângerare sau învinețire excesive sau prelungite.
- Modificări ale vederii, care pot cauza dificultăți în a vedea (tulburări de vedere).
- Hipersensibilitate: simptome precum erupție cutanată tranzitorie, urticarie, mâncărime, umflături și anafilaxie.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tecartus

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta recipientului și pe punga pentru perfuzie după EXP.

Se păstrează congelat cu nitrogen lichid în fază de vapori ≤ -150 °C până la decongelare pentru utilizare.

A nu se recongela.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tecartus

Substanța activă este reprezentată de brexucabtagene autoleucel ($0,4 - 2 \times 10^8$ celule de dispersie pentru perfuzie). Fiecare pungă de perfuzie specifică pacientului conține o dispersie de celule T viabile CAR-pozitive anti-CD19 în aproximativ 68 ml pentru o doză țintă de celule T viabile CAR-pozitive anti-CD19 de 2×10^6 /kg pentru pacienții cu limfom cu celule de manta și o doză țintă de celule T

viabile CAR-pozitive anti-CD19 de $0,4 - 2 \times 10^8$ /kg pentru pacienții cu leucemie limfoblastică acută cu celule B.

Celelalte componente (excipienții) sunt: Cryostor CS10 (conține DMSO), clorură de sodiu, albumină umană. Vezi pct. 2 „Tecartus conține sodiu, dimetil sulfoxid (DMSO) și gentamicină reziduală”.

Acest medicament conține celule sanguine umane modificate genetic.

Cum arată Tecartus și conținutul ambalajului

Tecartus este o dispersie de celule transparentă spre opacă, de culoare alb-roșiatică, pentru perfuzie, furnizată într-o pungă pentru perfuzie, ambalată individual într-o casetă metalică. O singură pungă de perfuzie conține aproximativ 68 ml de dispersie de celule.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Kite Pharma EU B.V.

Tufsteen 1

2132 NT Hoofddorp

Olanda

Fabricantul

Kite Pharma EU B.V.

Tufsteen 1

2132 NT Hoofddorp

Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV

Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 262 8702

България

Gilead Sciences Ireland UC

Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV

Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.

Tel.: + 420 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC

Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB

Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Malta

Gilead Sciences Ireland UC

Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Deutschland

Gilead Sciences GmbH

Tel.: + 49 (0) 89 899890-0

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.

Tel.: + 31 (0) 20 718 36 98

Eesti

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 262 8702

Norge

Gilead Sciences Sweden AB

Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Österreich

Gilead Sciences GesmbH

Tel.: + 43 1 260 830

España

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

Franța

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

Hrvatska

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

Irlanda

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugalia

Gilead Sciences, Lda.
Tel.: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”.

Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va evalua cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

<----->

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Este important să citiți integral conținutul acestei proceduri înainte de a administra Tecartus.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Tecartus trebuie transportat în incintă în recipiente închise, care asigură integritatea și nu permit scurgerile.

Acest medicament conține celule sanguine umane. Profesioniștii din domeniul sănătății care manipulează Tecartus trebuie să ia măsurile de precauție adecvate (purtarea de mănuși și ochelari de protecție), astfel încât să evite transmiterea potențială de boli infecțioase.

Suprafețele de lucru și materialele care se poate să fi intrat în contact cu Tecartus trebuie decontaminate conform instrucțiunilor locale pentru manipularea deșeurilor de materiale de proveniență umană.

Pregătirea înainte de administrare

- Se verifică dacă identitatea pacientului (ID) se potrivește cu identificatorii pacientului, de pe caseta metalică Tecartus.
- Punga de perfuzie cu Tecartus nu trebuie să fie îndepărtată de pe caseta metalică în cazul în care informațiile de pe eticheta specifică pacientului nu se potrivesc cu pacientul respectiv.
- Se îndepărtează punga de perfuzie de pe caseta metalică atunci când ID-ul pacientului este confirmat.
- Se verifică dacă informațiile pacientului de pe eticheta casetei metalice corespund celor scrise pe eticheta de pe pungă.
- Se verifică punga de perfuzie pentru a nu prezenta deteriorări ale integrității recipientului înainte de decongelare. În cazul în care punga este compromisă, se urmează instrucțiunile locale pentru manipularea deșeurilor de materiale biologice de proveniență umană (sau se contactează imediat Kite).

Decongelarea

- Se amplasează punga pentru perfuzie într-o altă pungă.
- Se decongelează medicamentul Tecartus la aproximativ 37 °C prin baie de apă sau decongelare uscată, până când nu mai există gheață vizibilă în punga pentru perfuzie. Conținutul pungii se amestecă ușor pentru dizolvarea aglutinărilor de material celular. În cazul în care rămân aglutinări vizibile, conținutul pungii se amestecă în continuare, pentru un amestec uniform. Aglutinările mici de material celular trebuie să se dizolve prin amestecare manuală ușoară. Tecartus nu trebuie spălat, centrifugat și/sau resuspendat într-un mediu nou înainte de perfuzie. Decongelarea ar trebui să dureze în jur de 3-5 minute.
- După decongelare, Tecartus este stabil la temperatura camerei (20 °C – 25 °C) timp de până la 3 ore. Cu toate acestea, perfuzia trebuie să înceapă în decurs de 30 de minute după finalizarea dezghețării.

A NU se utiliza un filtru de depleție leucocitară.

Administrare

- Medicamentul trebuie administrat într-un centru de tratament autorizat, de către un medic cu experiență în tratamentul afecțiunilor maligne hematologice și instruit pentru administrarea și abordarea terapeutică a pacientului tratat cu Tecartus.
- Înaintea perfuziei și pe durata perioadei de recuperare trebuie asigurate cel puțin 1 doză de tocilizumab pentru fiecare pacient și echipament de urgență. Spitalele și centrele asociate trebuie să aibă acces la o doză suplimentară de tocilizumab în decurs de 8 ore de la administrarea fiecărei doze. În cazul excepțional în care tocilizumab nu este disponibil din cauza unui deficit specificat în catalogul de deficit al Agenției Europene a Medicamentului, asigurați-vă că în centru sunt disponibile măsuri alternative adecvate pentru tratarea CRS în loc de tocilizumab.
- Identitatea pacientului trebuie să se potrivească cu identificatorii pacientului de pe punga perfuziei.
- Tecartus este numai pentru utilizare autologă.

- Tecartus trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă utilizând tubulatură intravenoasă care nu conține latex, fără filtru de depleție leucocitară, în decurs de 30 de minute, prin gravitație sau pompă peristaltică.
- Conținutul pungii trebuie agitat ușor în timpul administrării perfuziei, pentru a preveni apariția aglutinărilor de material celular. Trebuie administrat prin perfuzie întregul conținut al pungii.
- Trebuie utilizată soluție sterilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (sodiu 0,154 mmol per ml) pentru pregătirea tubulaturii înainte de perfuzie, precum și pentru clătirea ei după perfuzie. După perfuzarea întregului conținut de Tecartus, punga perfuzabilă se clătește cu 10 până la 30 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), prin amorsare inversă, pentru a se asigura faptul că pacientului i se administrează prin perfuzie un număr cât mai mare de celule.

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

Medicamentul neutilizat și orice material rezidual care a intrat în contact cu Tecartus (deșeuri solide și lichide) trebuie manipulat și eliminat ca deșeu potențial infecțios în conformitate cu reglementările locale privind manipularea materialelor biologice de proveniență umană.

Expunerea accidentală

În cazul expunerii accidentale, trebuie respectate ghidurile locale privind manipularea materialelor biologice de proveniență umană, care pot include spălarea pielii contaminate, îndepărtarea hainelor contaminate. Suprafețele de lucru și materialele care se poate să fi intrat în contact cu Tecartus trebuie decontaminate cu dezinfectant adecvat.

ANEXA IV

**CONCLUZII PRIVIND CEREREA PENTRU PROTECȚIA PENTRU PUNEREA PE PIAȚĂ
PE O PERIOADĂ DE UN AN PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU
MEDICAMENTE**

Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:

- **protecția pentru punerea pe piață pe o perioadă de un an**

CHMP a evaluat datele depuse spre examinare de către deținătorul autorizației de punere pe piață, luând în considerare dispozițiile articolului 14 alineatul (11) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și consideră că noua indicație terapeutică aduce un beneficiu clinic semnificativ comparativ cu cele existente, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.